

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006522

International filing date: 28 March 2005 (28.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-101149
Filing date: 30 March 2004 (30.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 1 1 4 9

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 1 0 1 1 4 9
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



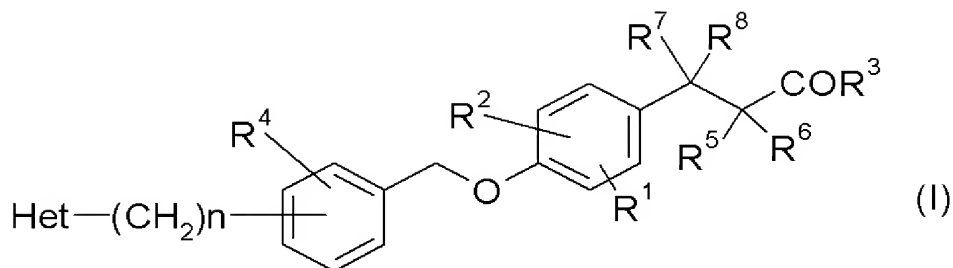
【書類名】	特許願
【整理番号】	A6269
【提出日】	平成16年 3月30日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07C 53/122 C07C 69/102
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府茨木市高田町 2 0 － 5
【氏名】	安間 常雄
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市天王寺区小宮町 3 － 8 － 1 5 0 1
【氏名】	北村 周治
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市兵庫区松本通 5 丁目 3 － 1 2
【氏名】	坂井 望
【特許出願人】	
【識別番号】	000002934
【氏名又は名称】	武田薬品工業株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100080791
【弁理士】	
【氏名又は名称】	高島 一
【電話番号】	06-6227-1156
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	006965
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【包括委任状番号】	0109317

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式

【化 1】



【式中、H e t は置換されていてもよい複素環基を、

n は 0 または 1 を、

R¹ 及び R² は同一または異なって、水素原子、C₁ - 6 アルキル基またはハロゲン原子を、

R³ は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

R⁴ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

R⁵ 及び R⁶ は同一または異なって、水素原子、C₁ - 6 アルキル基またはハロゲン原子を、

R⁷ 及び R⁸ は同一または異なって、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す] で表わされる化合物またはその塩。

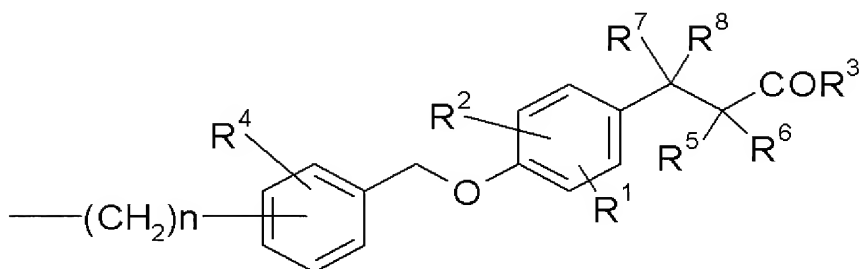
【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 3】

H e t で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含む複素環基であり、かつ該窒素原子が下記式

【化 2】



(式中、各記号は請求項 1 と同義である)

で表わされる基と結合する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R³ がヒドロキシ基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる G P R 4 0 受容体機能調節剤。

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 8】

糖尿病の予防・治療剤である請求項 7 記載の医薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アルコキシフェニルプロパン酸誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPR40受容体機能調節作用を有する、糖尿病の予防・治療剤として有用な新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、G蛋白質共役型受容体（G Protein-coupled Receptor；GPCR）の1つであるGPR40のリガンドが脂肪酸であり、膵臓のβ細胞にあるGPR40がインスリン分泌作用と深く関わっていることが報告されており（非特許文献1）、GPR40アゴニストはインスリン分泌を促進し、GPR40アンタゴニストはインスリン分泌を阻害し、これらのアゴニストおよびアンタゴニストは2型糖尿病、肥満症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、神経退縮症（アルツハイマー病）などの治療薬として有用である（特許文献1参照）。

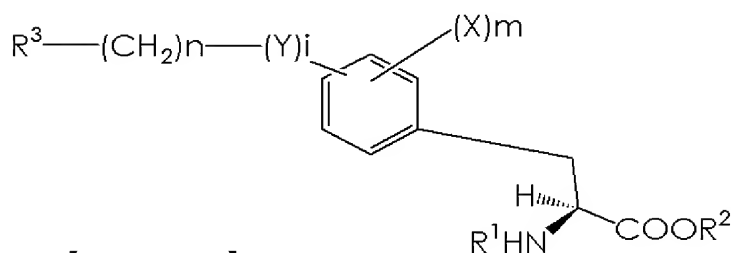
【0003】

一方、糖尿病の治療薬として有用な化合物が多数報告されている。

例えば、特許文献2には、式：

【0004】

【化1】



【0005】

（X：ハロゲン原子等；Y：O等；i：1等、m：0、1、2；n：1等；R¹：H等；R²：H等；R³：ピリジル等で置換されたフェニル基等）

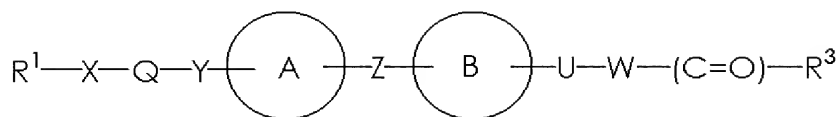
で表わされる芳香族アミノ酸誘導体が高血糖を抑制する作用を有することが期待されることが開示されている。

【0006】

特許文献3には、式：

【0007】

【化2】



【0008】

（R¹：置換していてもよい5員芳香族複素環基；X：結合手等；Q：C₁－20の2価の炭化水素基；Y：結合手等；環A：置換していてもよい芳香環；Z：－(CH₂)_n－Z¹－（n＝1－8，Z¹＝O等）；環B：置換していてもよいピリジン、ベンゼン等；U：結合手等；W：C₁－20の2価の炭化水素基；R³：－OR⁸（R⁸＝H等）等）で表わされる化合物が、糖尿病、高脂血症、耐糖能異常などの予防・治療剤として有用であることが開示されている。

しかしながら、これら公知の糖尿病治療薬がGPR40受容体機能調節作用を有することは全く開示がなく、これまでGPR40受容体機能調節作用を有する化合物（GPR40アゴニストおよびGPR40アンタゴニストとして有用な化合物）について報告されておらず、GPR40受容体機能調節作用を有する化合物の開発が望まれている。

【非特許文献1】ネイチャー（Nature）、2003年、422巻、173-176頁

【特許文献1】国際公開第02/057783号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/066574号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/053547号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用なGPR40受容体機能調節作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表わされる化合物が予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

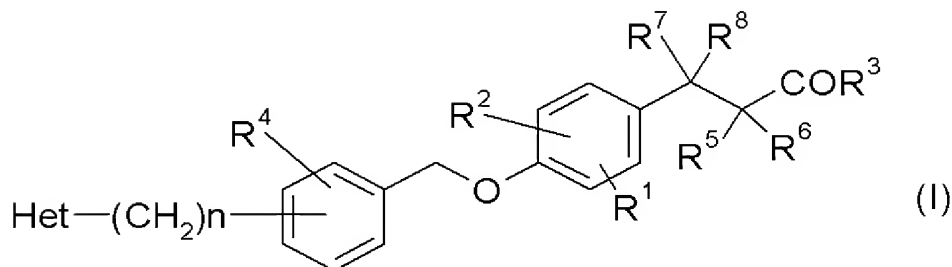
【0011】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 式

【0012】

【化3】



【0013】

【式中、Hetは置換されていてもよい複素環基を、

nは0または1を、

R¹及びR²は同一または異なって、水素原子、C₁-6アルキル基またはハロゲン原子を、

R³は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

R⁴は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、

R⁵及びR⁶は同一または異なって、水素原子、C₁-6アルキル基またはハロゲン原子を、

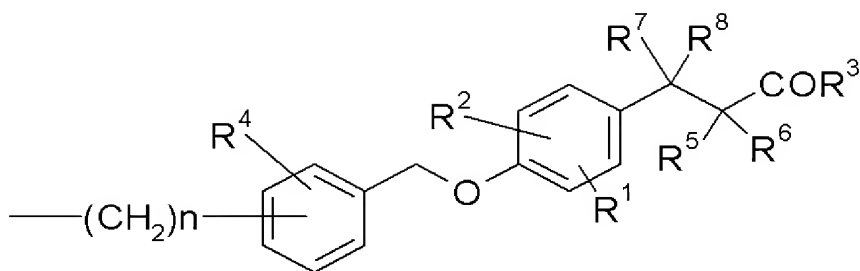
R⁷及びR⁸は同一または異なって、水素原子、C₁-6アルキル基、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す】で表わされる化合物またはその塩（以下、化合物(I)と略記する場合がある）。

[2] 化合物(I)のプロドラッグ。

[3] Hetで示される複素環基が環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基であり、かつ該窒素原子が下記式

【0014】

【化 4】



【0015】

(式中、各記号は前記【1】と同義である)

で表わされる基と結合する化合物(1)。

【4】 R³ がヒドロキシ基である化合物(1)。

【5】 化合物(1) またはそのプロドラッグを含有してなる G P R 4 0 受容体機能調節剤。

【6】 化合物(1) またはそのプロドラッグを含有してなる インスリン分泌促進剤。

【7】 化合物(1) またはそのプロドラッグを含有してなる 医薬。

【8】 糖尿病の予防・治療剤である上記【7】の医薬。

【発明の効果】

【0016】

本発明の化合物は、優れた G P R 4 0 受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として、また インスリン分泌促進薬として用いることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0018】

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよい C₁—6 アルキル基」、「置換されていてもよい C₂—6 アルケニル基」、「置換されていてもよい C₂—6 アルキニル基」、「置換されていてもよい C₃—8 シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C₆—14 アリール基」、「置換されていてもよい C₇—16 アラルキル基」などが挙げられる。

【0019】

本明細書中の「C₁—6 アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0020】

本明細書中の「C₂—6 アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

【0021】

本明細書中の「C₂—6 アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。

【0022】

本明細書中の「C₃—8 シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【0023】

本明細書中の「C₆—14 アリール基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 C₆—14 アリールは、部分的に飽和されて

いてもよく、部分的に飽和されたC₆—₁₄アリールとしては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【0024】

本明細書中の「C₇—₁₆アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル)などが挙げられる。

【0025】

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよいC₁—₁₀アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよいC₆—₁₄アリールオキシ基」、「置換されていてもよいC₇—₁₆アラルキルオキシ基」などが挙げられる。

【0026】

本明細書中の「C₁—₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。また、本明細書中の「C₁—₁₀アルコキシ基」としては、上記C₁—₆アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「C₁—₆アルコキシ—C₁—₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「C₁—₆アルキルスルホニル—C₁—₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニルメトキシ、メチルスルホニルエトキシ、エチルスルホニルメトキシ、エチルスルホニルエトキシ等が挙げられる。

【0027】

本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

【0028】

本明細書中の「C₆—₁₄アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

【0029】

本明細書中の「C₇—₁₆アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

【0030】

本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよいC₁—₁₀アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよいC₆—₁₄アリールチオ基」、「置換されていてもよいC₇—₁₆アラルキルチオ基」などが挙げられる。

【0031】

本明細書中の「C₁—₆アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。また、本明細書中の「C₁—₁₀アルキルチオ基」としては、上記C₁—₆アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

【0032】

本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チア

ゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

【0033】

本明細書中の「 C_6-14 アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

【0034】

本明細書中の「 C_7-16 アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

【0035】

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは（i）5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、（ii）5ないし14員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、キノリル（例：2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例：1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例：3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例：3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例：3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、インドリル（例：1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、5-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル（例：1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾ[b]チエニル（例：2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラニル（例：2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル）などの芳香族複素環基；例えばピロリジニル（例：1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例：2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例：1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、ピペリジニル（例：1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例：1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、モルホリニル（例：2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル）、チオモルホリニル（例：2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル（例：ジヒドロインドリル）、ジヒドロキノリル（例：1,2-ジヒドロキノリル）、5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾチアゼピニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0036】

本明細書中の「 C_1-6 アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

【0037】

本明細書中の「 C_1-6 アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

【0038】

本明細書中の「 C_6-14 アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0039】

本明細書中の「 C_6-14 アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

【0040】

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、特に断りのない限り、例えばカルボキシ、 C_1-6 アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 C_6-14 アリールオキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル等）、 C_7-16 アラルキルオキシカルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが挙げられる。

【0041】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_1-6 アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

【0042】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_1-6 アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

【0043】

本明細書中の「モノー又はジ- C_1-6 アルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_1-6 アルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

【0044】

本明細書中の「モノー又はジ- C_6-14 アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_6-14 アリール基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

【0045】

本明細書中の「モノー又はジ- C_7-16 アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_7-16 アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

【0046】

本明細書中の「N- C_1-6 アルキル-N- C_6-14 アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_1-6 アルキル基」及び上記「 C_6-14 アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノなどが挙げられる。

【0047】

本明細書中の「N- C_1-6 アルキル-N- C_7-16 アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_1-6 アルキル基」及び上記「 C_7-16 アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノ、N-メチル-N-フェネチルアミノ、N-エチル-N-フェネチルアミノなどが挙げられる。

【0048】

本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0049】

本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

【0050】

本明細書中の「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

【0051】

本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

【0052】

本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

【0053】

本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基（置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を含む）」および「置換されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ基（置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基を含む）」としては、例えば（1）ハロゲン原子；（2）ヒドロキシ基；（3）アミノ基；（4）ニトロ基；（5）シアノ基；（6）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル）；（7）モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；（8）モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；（9）モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；（10）N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリール-アミノ基；（11）N- C_{1-6} アルキル-N- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；（12） C_{3-8} シクロアルキル基；（13）ハロ

ゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ基；(14) C₁—6アルキルチオ基；(15) C₁—6アルキルスルフィニル基；(16) C₁—6アルキルスルホニル基；(17) エステル化されていてもよいカルボキシ基；(18) カルバモイル基；(19) チオカルバモイル基；(20) モノ—又はジ—C₁—6アルキル—カルバモイル基；(21) モノ—又はジ—C₆—14アリール—カルバモイル基；(22) モノ—又はジ—5ないし7員複素環—カルバモイル基；(23) カルボキシ基で置換されていてもよいC₁—6アルキル—カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；(24) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—アミノ基、C₆—14アリール基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—アミノ基、C₃—8シクロアルキル基、C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルコキシ—C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルキルチオ基、C₁—6アルキルスルフィニル基、C₁—6アルキルスルホニル基、C₁—6アルキルスルホニル—C₁—6アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—カルバモイル基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—カルバモイル基、スルファモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—スルファモイル基及びモノ—又はジ—C₆—14アリール—スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆—14アリールオキシ基；(25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—アミノ基、C₆—14アリール基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—アミノ基、C₃—8シクロアルキル基、C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルコキシ—C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルキルチオ基、C₁—6アルキルスルフィニル基、C₁—6アルキルスルホニル基、C₁—6アルキルスルホニル—C₁—6アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—カルバモイル基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—カルバモイル基、スルファモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—スルファモイル基及びモノ—又はジ—C₆—14アリール—スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆—14アリール基；(26) 複素環オキシ基；(27) スルファモイル基；(28) モノ—又はジ—C₁—6アルキル—スルファモイル基；(29) モノ—又はジ—C₆—14アリール—スルファモイル基；(30) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—アミノ基、C₆—14アリール基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—アミノ基、C₃—8シクロアルキル基、C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルコキシ—C₁—6アルコキシ基、C₁—6アルキルチオ基、C₁—6アルキルスルフィニル基、C₁—6アルキルスルホニル基、C₁—6アルキルスルホニル—C₁—6アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—カルバモイル基、モノ—又はジ—C₆—14アリール—カルバモイル基、スルファモイル基、モノ—又はジ—C₁—6アルキル—スルファモイル基及びモノ—又はジ—C₆—14アリール—スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇—16アラルキルオキシ基；(31) C₆—14アリールスルホニル基などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「C₁—6アルキル基」、「C₂—6アルケニル基」、「C₂—6アルキニル基」、「C₁—10アルコキシ基（C₁—6アルコキシ基を含む）」および「C₁—10アルキルチオ基（C₁—6アルキルチオ基を含む）」が挙げられる。

【0054】

本明細書中の「置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC₆—14アリール基」、「置換されていてもよいC₇—16アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよいC₆—14アリールオキシ基」、「置換されていてもよいC₇—16アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよいC

6-1-4 アリールチオ基」および「置換されていてもよいC 7-1-6 アラルキルチオ基」としては、例えば(1)ハロゲン原子；(2)ヒドロキシ基；(3)アミノ基；(4)ニトロ基；(5)シアノ基；(6)置換されていてもよいC 1-6 アルキル基；(7)置換されていてもよいC 2-6 アルケニル基；(8)置換されていてもよいC 2-6 アルキニル基；(9)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC 1-6 アルキル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-アミノ基、C 6-1-4 アリール基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-アミノ基、C 3-8 シクロアルキル基、C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルコキシ- C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルキルチオ基、C 1-6 アルキルスルフィニル基、C 1-6 アルキルスルホニル基、C 1-6 アルキルスルホニル- C 1-6 アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C 6-1-4 アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC 6-1-4 アリール基；(10)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC 1-6 アルキル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-アミノ基、C 6-1-4 アリール基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-アミノ基、C 3-8 シクロアルキル基、C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルコキシ- C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルキルチオ基、C 1-6 アルキルスルフィニル基、C 1-6 アルキルスルホニル基、C 1-6 アルキルスルホニル- C 1-6 アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C 6-1-4 アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC 6-1-4 アリールオキシ基；(11)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC 1-6 アルキル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-アミノ基、C 6-1-4 アリール基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-アミノ基、C 3-8 シクロアルキル基、C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルコキシ- C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルキルチオ基、C 1-6 アルキルスルフィニル基、C 1-6 アルキルスルホニル基、C 1-6 アルキルスルホニル- C 1-6 アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C 6-1-4 アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC 7-1-6 アラルキルオキシ基；(12)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC 1-6 アルキル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-アミノ基、C 6-1-4 アリール基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-アミノ基、C 3-8 シクロアルキル基、C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルコキシ- C 1-6 アルコキシ基、C 1-6 アルキルチオ基、C 1-6 アルキルスルフィニル基、C 1-6 アルキルスルホニル基、C 1-6 アルキルスルホニル- C 1-6 アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C 1-6 アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C 6-1-4 アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル）；(13)モノー又はジ- C 1-6 アルキル-アミノ基；(14)モノー又はジ- C 6-1-4 アリール-アミノ基；(15)モノー又はジ- C 7-1-6 アラルキル-アミノ基；(16)N- C 1-6 アルキル-N- C 6-1-4 アリール-アミノ基；(17)N- C 1-6 アルキル-N- C 7-1-6 アラルキル-アミノ基；(18)C 3-8 シクロアルキル

基；(19) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；(20) C_{1-6} アルキルチオ基；(21) C_{1-6} アルキルスルフィニル基；(22) C_{1-6} アルキルスルホニル基；(23) エステル化されていてもよいカルボキシ基；(24) カルバモイル基；(25) チオカルバモイル基；(26) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；(27) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；(28) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；(29) スルファモイル基；(30) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；(31) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基；(32) C_{6-14} アリールスルホニル基などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「 C_{6-14} アリール基」、「 C_{7-16} アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「 C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「複素環チオ基」、「 C_{6-14} アリールチオ基」および「 C_{7-16} アラルキルチオ基」が挙げられる。

【0055】

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；(2) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；(3) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；(4) 置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；(5) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；(7) 置換されていてもよいアシル基；(8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が2個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0056】

本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式： $-COR^9$ 、 $-CO-OR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-PO(OR^9)(OR^{10})$ 、 $-CO-NR^9aR^{10a}$ 、 $-CS-NR^9aR^{10a}$ 及び $-SO_2-NR^9aR^{10a}$ 【式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^9a および R^{10a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^9a および R^{10a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい】で表される基などが挙げられる。

【0057】

R^9a および R^{10a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0058】

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基などが挙げられる。

【0059】

「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、ホルミル基；カルボキシル基；カルバモイル基；C₁—6アルキル—カルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；C₁—6アルコキシ—カルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert—ブトキシカルボニル）；C₃—8シクロアルキル—カルボニル基（例：シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；C₆—14アリール—カルボニル基（例：ベンゾイル、1—ナフトイル、2—ナフトイル）；C₇—16アラルキル—カルボニル基（例：フェニルアセチル、2—フェニルプロパノイル）；C₆—14アリールオキシ—カルボニル基（例：フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）；C₇—16アラルキルオキシ—カルボニル基（例：ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）；モノ—又はジ—C₁—6アルキルカルバモイル基；モノ—又はジ—C₆—14アリール—カルバモイル基；モノ—又はジ—C₃—8シクロアルキル—カルバモイル基（例：シクロプロピルカルバモイル）；モノ—又はジ—C₇—16アラルキル—カルバモイル基（例：ベンジルカルバモイル）；C₁—6アルキルスルホニル基；ニトロ基で置換されていてもよいC₆—14アリールスルホニル基（例：フェニルスルホニル）；含窒素複素環—カルボニル基（例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）；C₁—6アルキルスルフィニル基；C₆—14アリールスルフィニル基；チオカルバモイル基；スルファモイル基；モノ—又はジ—C₁—6アルキルスルファモイル基；モノ—又はジ—C₆—14アリール—スルファモイル基；モノ—又はジ—C₇—16アラルキル—スルファモイル基（例：ベンジルスルファモイル）；などが挙げられる。

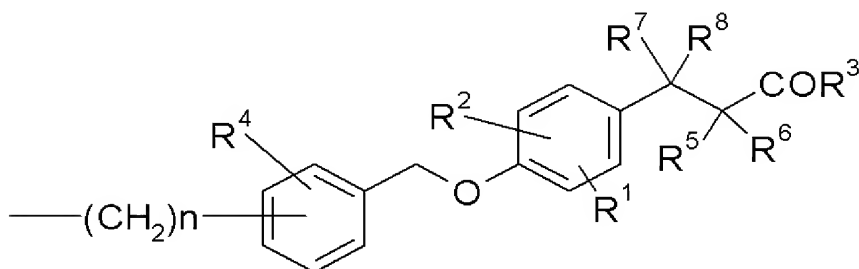
【0060】

以下に、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

He tは置換されていてもよい複素環基を示す。He tで示される複素環基が環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基である場合、該窒素原子が下記式

【0061】

【化5】



【0062】

(式中、各記号は前記と同義である)で表わされる基と結合するのが好ましい。

He tで示される「複素環基」としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ【b】チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2,3—ジヒドロ—1H—インドリル、1,2—ジヒドロキノリル、5,6,7,8—テトラヒドロ—4H—【1,3】チアゾロ【5,4—b】アゼピニル、3,4—ジヒドロ—2H—1,5—ベンゾチアゼピニル、2,3,4,5—テトラヒドロ—1H—ベンゾアゼピニルなどが好ましい。

【0063】

該「複素環基」における好ましい置換基としては、(1)ハロゲン原子；(2)置換されていてもよいC₁—6アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；複素環基（好ましくは、ピリジル））；ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキル基で置換されていてもよいC₆—14アリールオキシ基；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₆—14アリール基；およびC₆—14アリールスルホニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていても

よい C_{1-6} アルキル基) ; (3) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基 (好ましくは C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基) ; (4) シアノ基、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ; (5) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 ; (6) 複素環基 (好ましくは、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル) ; (7) C_{3-8} シクロアルキル基 ; (8) ヒドロキシ基 ; (9) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリール基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基) ; (10) エステル化されていてもよいカルボキシ基 (好ましくは、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基) ; (11) C_{6-14} アリールスルホニル基等が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。

【0064】

n は 0 または 1 を示す。

【0065】

R^1 及び R^2 は同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン原子を示す。なかでも、水素原子およびハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子) が好ましい。

【0066】

R^3 は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。 R^3 は、好ましくは、ヒドロキシ基 ; C_{1-6} アルコキシ基 ; アミノ基 ; シアノ基で置換されていてもよいモノまたはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基などである。なかでも、ヒドロキシ基が好ましい。

【0067】

R^4 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。なかでも、水素原子および C_{1-6} アルコキシ基が好ましい。

【0068】

R^5 及び R^6 は同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン原子を示す。なかでも、水素原子が好ましい。

【0069】

R^7 及び R^8 は同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。なかでも、水素原子が好ましい。

【0070】

式 (1) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

He t が

(1) ハロゲン原子 ; (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、ハロゲン原子 ; シアノ基 ; 複素環基 (好ましくは、ピリジル) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 ; 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ; および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基) ; (3) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基 (好ましくは C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基) ; (4) シアノ基、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 ; (5) ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 ; (6) 複素環基 (好ましくは、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル) ; (7) C_{3-8}

シクロアルキル基；(8) ヒドロキシ基；(9) 置換されていてもよいC₁—6 アルコキシ基（好ましくは、C₁—6 アルコキシ基、C₁—6 アルキルスルホニル基およびC₆—1₄ アリール基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁—6 アルコキシ基）；(10) エステル化されていてもよいカルボキシ基（好ましくは、C₁—6 アルコキシカルボニル基）；および(11) C₆—1₄ アリールスルホニル基から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[b]チエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、1, 2-ジヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]アゼピニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゼピニル、または2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピニル；

nが0または1；

R¹ 及びR² が同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）；

R³ がヒドロキシ基またはC₁—6 アルコキシ基（好ましくはヒドロキシ基）；

R⁴ が水素原子またはC₁—6 アルコキシ基；かつ

R⁵、R⁶、R⁷ 及びR⁸ が水素原子；である化合物。

【0071】

本発明の化合物(1)の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

ここで、金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0072】

これらの塩のうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(1)が酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の金属塩；アンモニウム塩等が、また、化合物(1)が塩基性官能基を有する場合には、例えば無機酸との塩または有機酸との塩が好ましい。

【0073】

化合物(1)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。

【0074】

化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例えば、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物(1)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例えば、化合物(1)

の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がC₁—6アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5—メチル—2—オキソ—1,3—ジオキサレン—4—イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられ、なかでも化合物（I）のカルボキシ基がメチル、エチル、tert—ブチルなどのC₁—6アルキル基でエステル化された化合物が好ましい。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

【0075】

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

【0076】

以下に、化合物（I）の製造法を説明する。

以下の各反応式における記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。また、各反応式中の化合物は、反応を阻害しないかぎり、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（I）の塩と同様なものが挙げられる。

以下の各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

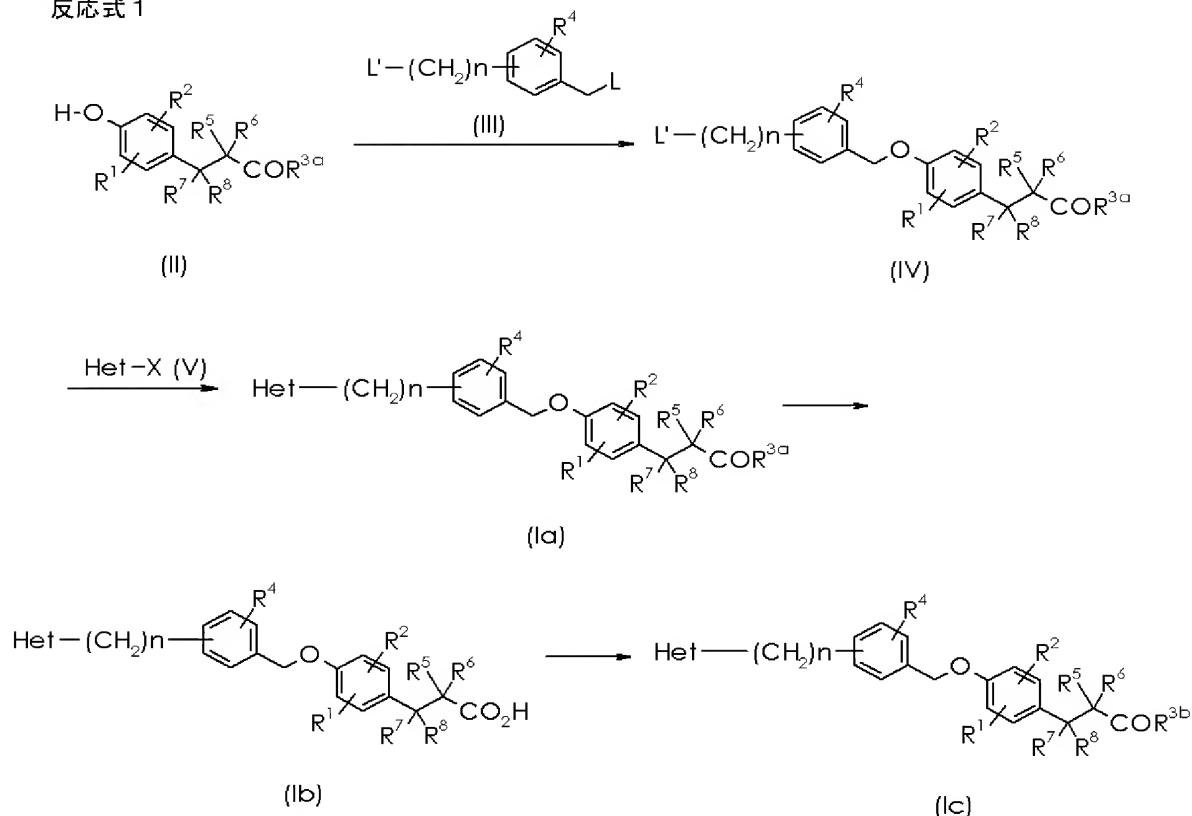
化合物（I）は、例えば、以下の反応式1～4に示す方法により製造することができる。

化合物（I）（下式（Ia）、（Ib）および（Ic）で表わされる化合物（それぞれ化合物（Ia）、化合物（Ib）および化合物（Ic）と略す））は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0077】

【化 6】

反応式 1



【 0 0 7 8 】

【式中、R^{3a}は置換されていてもよいC₁—6アルコキシ基を、R^{3b}は置換されていてもよいC₁—6アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基を、Lは脱離基またはヒドロキシ基を、L'は脱離基を、Xは水素原子または金属（例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズなどを示し、これらは錯化していてもよい）を（但し、Xが水素原子の場合、Hetは環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含む複素環であり、かつ該窒素原子とXが結合している）、他の記号は前記と同義を示す】

【 0 0 7 9 】

LおよびL'で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルキルスルホニルオキシ基（例：メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）、置換基を有していてもよいC₆—10アリールスルホニルオキシ基（例えば、C₁—6アルキル基、C₁—6アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆—10アリールスルホニルオキシ基（例：フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ）など；具体例としては、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基など）などが挙げられる。

【 0 0 8 0 】

式(II)、(III)および(V)で表わされる化合物（順に、化合物(II)、化合物(III)および化合物(V)と略す）は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

式(IV)で表わされる化合物（化合物(IV)と略す）は、化合物(II)と化合物(III)とを反応させることにより製造することができる。

(i) Lがヒドロキシ基の場合、化合物(IV)は、化合物(II)と化合物(III)とを光延反応（シンセシス（Synthesis）、1981年、1～27頁）に付すことにより製造す

ることができる。該反応では、化合物(II)と化合物(III)とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約5分間～約48時間、好ましくは約10分間～約24時間である。反応温度は通常約-20℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃である。

化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.8～約5モル、好ましくは約0.9～約2モルである。

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(II) 1モルに対し、約1～約5モル、好ましくは約1～約2モルである。

【0081】

(ii) Lが脱離基の場合、化合物(IV)は、化合物(II)と化合物(III)とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩；ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属C₁～6アルコキシドなどが挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.8～1.0モル、好ましくは約0.9～2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1～1.0モル、好ましくは約1～3モルである。

反応時間は通常約5分間～約48時間、好ましくは約10分間～約24時間である。反応温度は通常約-50℃～約150℃、好ましくは約-20℃～約100℃である。

化合物(Ⅰa)は、化合物(Ⅳ)と化合物(Ⅴ)(以下、化合物(Ⅴ)中、Xが水素原子である化合物を化合物(Ⅴ-1)と呼び、Xが金属である化合物を化合物(Ⅴ-2)と呼ぶ)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅳ)と化合物(Ⅴ)との反応は通常、塩基の存在下に行う。当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属C₁—6アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]—5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]—7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類等が挙げられる。

化合物(Ⅳ)と化合物(Ⅴ)との反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(Ⅳ)と化合物(Ⅴ)との反応は、金属触媒を用いて促進させることもできる。該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例：パラジウム(Ⅱ)アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Ⅱ)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム—2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)—1,1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(Ⅱ)と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(Ⅱ)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(Ⅱ)など〕、ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(Ⅲ)など〕、コバルト化合物、銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅(Ⅱ)など〕、白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。これらの金属触媒の使用量は、化合物(Ⅳ)1モルに対し、約0.000001～5モル、好ましくは約0.0001～1モルである。本反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例えばアルゴンガスまたは窒素ガス)気流中で反応を行うことが好ましい。

化合物(Ⅴ)の使用量は、化合物(Ⅳ)1モルに対し、約0.8～10モル、好ましくは約0.9～2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(Ⅳ)1モルに対し、約1～約20モル、好ましくは約1～約5モルである。

反応温度は約-10℃～約250℃、好ましくは約0℃～約150℃である。

反応時間は化合物(Ⅳ)、化合物(Ⅴ)、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間であ

る。

【0083】

化合物(1b)は、化合物(1a)を加水分解反応に付すことにより製造される。該加水分解反応は、酸または塩基を用い、常法にしたがって行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類；トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属C₁—6アルコキシド；トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが挙げられる。これら酸および塩基の使用量は、化合物(1a) 1モルに対し、約0.5～10モル、好ましくは約0.5～6モルである。

加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ギ酸、酢酸などの有機酸類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常10分間～60時間、好ましくは10分間～12時間である。反応温度は通常-10℃～200℃、好ましくは0℃～120℃である。

【0084】

化合物(1c)は、化合物(1b)を自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いてエステル化またはアミド化することにより製造することができる。

本エステル化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、(1)化合物(1b)と式： $R^{3a}-L$ (R^{3a} は置換されていてもよいC₁—6アルキル基を示す)で表される化合物とを塩基存在下に反応させる方法；(2)化合物(1b)と式： $R^{3a}-H$ で表される化合物とを、酸触媒存在下に反応させるか、縮合剤〔例えば、カルボジイミド類(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、りん酸誘導体(例えば、シアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド)〕を用いて縮合させるか、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル等の試薬を用いる光延反応に付す方法；(3)化合物(1b)の反応性誘導体(例えば、酸ハライド、活性エステル、酸アジド)と式： $R^{3a}-H$ で表される化合物とを塩基存在下に反応させる方法；等を用いることができる。

アミド化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができる。例えば、縮合剤〔例えば、カルボジイミド類(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等)、りん酸誘導体(例えば、シアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド等)等〕を用いて化合物(1b)と式： $R^{3b}-H$ (R^{3b} は置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される化合物とを反応させる方法、化合物(1b)の反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、酸イミダゾリド、酸アジド)と式： $R^{3b}-H$ (R^{3b} は前記と同意義)で表される化合物とを反応させる方法等を用いることができる。

【0085】

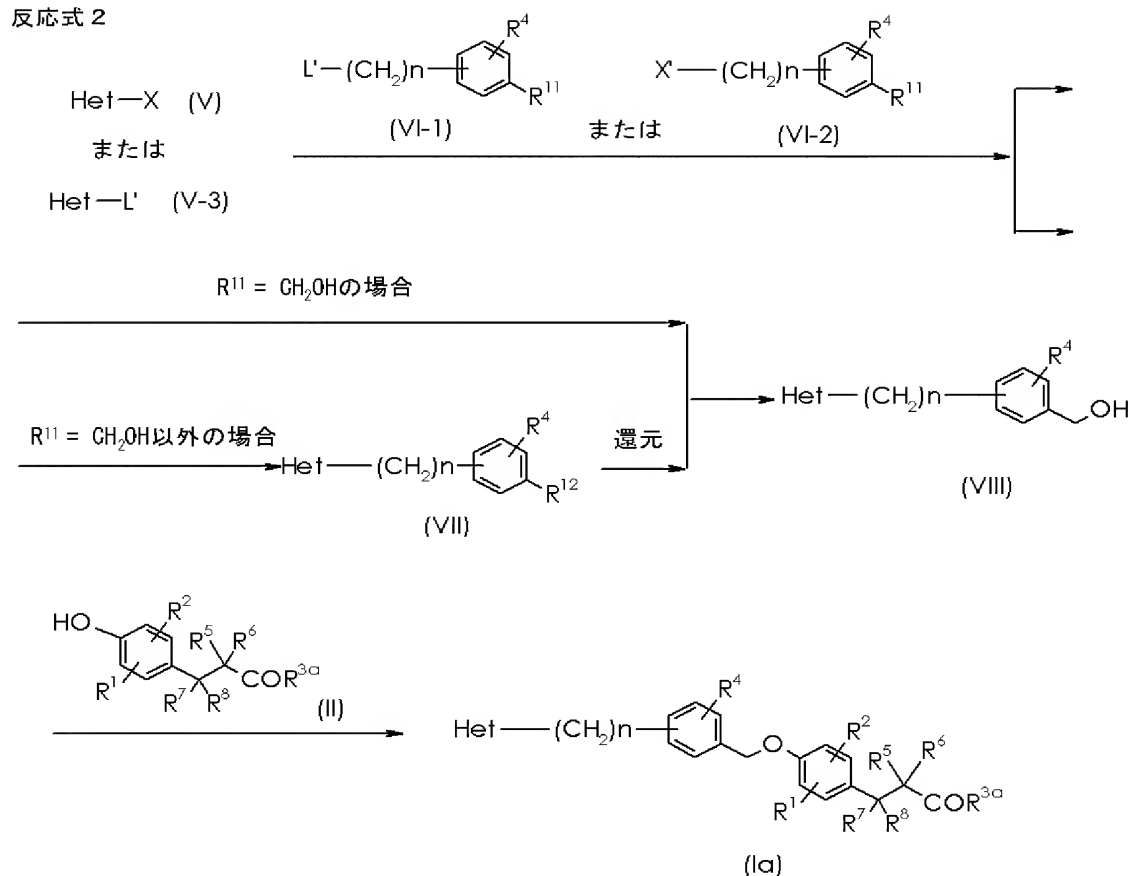
化合物(1a)は、例えば以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従っ

でも製造することができる。

【0086】

【化7】

反応式2



【0087】

[式中、X' は金属を、R¹¹ は置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシカルボニル基、ホルミル基またはヒドロキシメチル基（ただし、式（VI-2）においてR¹¹ がヒドロキシメチル基である場合、X' は錯化していてもよいホウ素を示す）を、R¹² は置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシカルボニル基またはホルミル基を示し、他の記号は前記と同義を示す]

X' で示される金属としては、前記Xとして例示したものが用いられる。

式（V-3）、（VI-1）および（VI-2）で表わされる化合物（順に、化合物（V-3）、化合物（VI-1）および化合物（VI-2）と略す）は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

R¹¹ 及び R¹² で示される「置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシカルボニル基」としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、2-（エトキシ）エトキシカルボニル）などが挙げられる。

(i) 化合物（VI-1）または化合物（VI-2）のR¹¹ がヒドロキシメチル基の場合、式（VII）で表わされる化合物（化合物（VIII）と略す）は、反応式1における化合物（IV）と化合物（V）との反応と同様にして、化合物（V）と化合物（VI-1）とを反応させるか、または化合物（V-3）と化合物（VI-2）とを反応させることにより製造することができる。

【0088】

(ii) 化合物（VI-1）または化合物（VI-2）のR¹¹ が置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシカルボニル基またはホルミル基の場合（即ち、R¹¹ がR¹² である場合）、化合物（VIII）は、上記（i）と同様の方法により式（VII）で表わされる化合物（化合物

(VII) と略す) を得、これを還元反応に付すことによって製造することができる。

還元反応は、還元剤を用い、常法にしたがって行われる。該還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物；水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物；ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体；テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキルボラン類；ジボラン；亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類；ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば金属水素化物または金属水素錯化合物の使用量は、化合物(VII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.25 ～ 約 10 モル、好ましくは約 0.5 ～ 約 5 モルであり、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物(VII) 1 モルに対し、それぞれ約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルであり、金属類（バーチ還元で使用するアルカリ金属を含む）の使用量は、化合物(VII) 1 当量に対し、約 1 ～ 約 20 当量、好ましくは約 1 ～ 約 5 当量である。

還元反応は該反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量によって異なるが、通常約 1 時間～約 100 時間、好ましくは約 1 時間～約 50 時間である。反応温度は通常約 -20℃～約 120℃、好ましくは約 0℃～約 80℃である。

化合物(1a)は、反応式 1 における化合物(II)と化合物(III)との光延反応と同様にして、化合物(II)と化合物(VIII)とを反応させることにより製造することができる。

【0089】

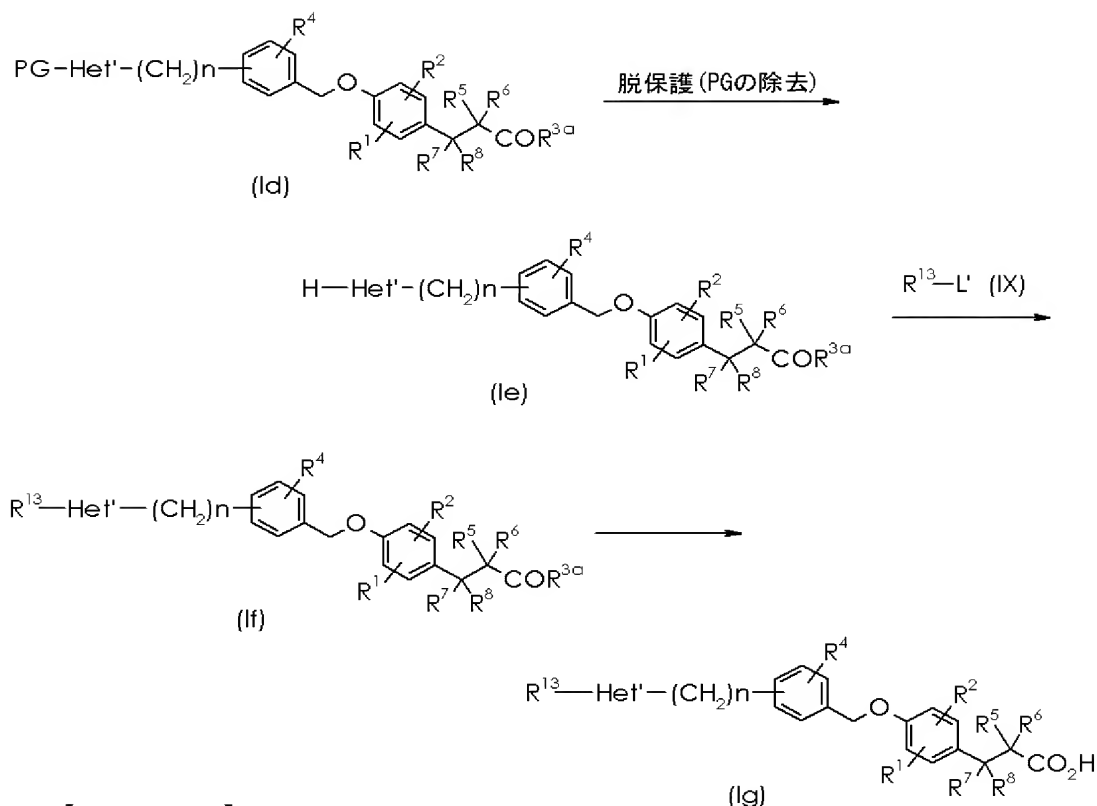
化合物(I)中、Hetが $R^{13}-Het'$ (R^{13} は置換基を、 Het' はHetで示される複素環基のうち、環構成原子として少なくとも1つの窒素原子を含み、かつ該窒素原子が R^{13} （後述の化合物(1d)および化合物(1e)においては、それぞれPGまたはH)と結合する基を示す)である、式(II)および(1g)で表わされる化合物(それぞれ化合物(II)および化合物(1g)と略す)は、例えば以下の反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

R^{13} で示される置換基としては、Hetにおける置換基として例示したものが挙げられる。なかでも、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；複素環基（好ましくは、ピリジル）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基）；エステル化されていてもよいカルボキシル基（好ましくは、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基）などが好ましい。

【0090】

【化 8】

反応式 3



【0091】

【式中、PGはアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同義を示す】

PGで示されるアミノ基の保護基としては、後述するものが用いられる。

式 (IX) で表わされる化合物（化合物 (IX) と略す）は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

式 (Id) で表わされる化合物（化合物 (Id) と略す）は、前記した反応式 1 および 2 に記載の方法、あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

式 (Ie) で表わされる化合物（化合物 (Ie) と略す）は、自体公知の脱保護反応またはそれに準じる方法に従って化合物 (Id) の PG を除去することによって製造できる。

化合物 (If) は、反応式 1 における化合物 (II) と L が脱離基である化合物 (III) との反応と同様にして、化合物 (Ie) と化合物 (IX) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (Ig) は、反応式 1 における化合物 (Ia) の加水分解反応と同様の方法により、化合物 (If) から製造することができる。

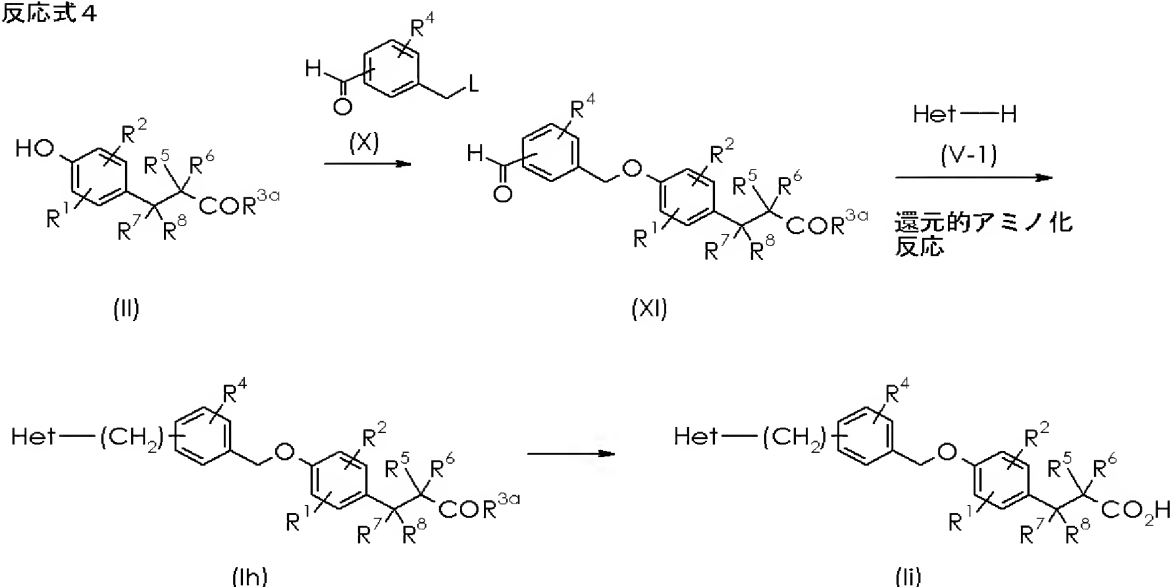
【0092】

化合物 (I) 中、Het で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、該窒素原子が $-(\text{CH}_2)_n-$ と結合している複素環基であり、かつ n が 1 である式 (Ih) および (Ii) で表される化合物（それぞれ化合物 (Ih) および化合物 (Ii) と略す）は、例えば以下の反応式 4 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0093】

【化 9】

反応式 4



【 0 0 9 4 】

【式中、記号は前記と同義を示す】

式 (X) で表わされる化合物 (化合物 (X) と略す) は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

式 (XI) で表わされる化合物 (化合物 (XI) と略す) は、反応式 1 における化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様にして、化合物 (II) と化合物 (X) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (Ih) は、化合物 (XI) と化合物 (V-1) とを還元的アミノ化反応 (例えば、第 4 版実験化学講座、第 20 巻、282-284 及び 366-368 頁 (日本化学会編)；ジャーナル オブジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、93 巻、2897-2904 頁、1971 年；シンセシス (Synthesis)、135 頁、1975 年などに記載) に付すことにより製造することができる。

還元的アミノ化反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。該還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物；水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物；ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体；テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキルボラン類；ジボラン；亜鉛、鉄などの金属類などが挙げられる。還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、それぞれ約 0.25~10 モル、好ましくは約 0.5~5 モルであり、金属類の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、約 1~20 当量、好ましくは約 1~5 当量である。

また、該還元的アミノ化反応は、水素添加反応により行うこともできる。この場合、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒が用いられる。該触媒の使用量は、化合物 (XI) に対して、約 5~1000 重量%、好ましくは約 10~300 重量%である。水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。このような水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが挙げられる。水素源の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、約 1~10 モル、好ましくは約 1~5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、

反応が進行する限り特に限定されないが、例えば 1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は、反応促進を目的として、酸の存在下に行うこともできる。酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。酸の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 1 モル～溶媒量、好ましくは約 1～約 5 モルである。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常 10 分間～100 時間、好ましくは 30 分間から 50 時間である。

反応温度は通常 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

化合物 (V-1) の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 0.5～約 5 モル、好ましくは約 1～約 2 モルである。

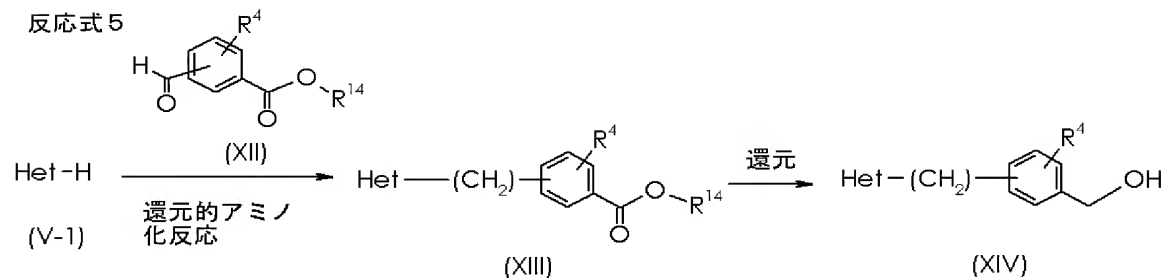
化合物 (Ii) は、反応式 1 における化合物 (Ia) の加水分解反応と同様の方法により、化合物 (Ih) から製造することができる。

【0095】

反応式 2 で示した化合物 (VIII) 中、Het で示される複素環基が環構成原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含み、該窒素原子が $-(\text{CH}_2)_n-$ と結合している複素環基であり、かつ n が 1 である式 (XIV) で表される化合物（化合物 (XIV) と略す）は、例えば以下の反応式 5 で示される方法またはこれに準じた方法に従っても製造することができる。

【0096】

【化 10】



【0097】

【式中、 R^{14} は置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を示し、他の記号は前記と同義を示す】

式 (XII) で表わされる化合物（化合物 (XII) と略す）は市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

R^{14} で示される「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基」としては、例えばフェニル基、ハロゲン原子などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基（例：メチル、エチル、ベンジル）などが挙げられる。

式 (XIII) で表わされる化合物（化合物 (XIII) と略す）は、反応式 4 における化合物 (XI) と化合物 (V-1) との反応と同様にして、化合物 (V-1) と化合物 (XII) とを反応させることにより製造することができる。

化合物 (XIV) は、反応式 2 における化合物 (VII) の還元反応と同様にして、化合物 (XIII) を還元することにより製造することができる。

【0098】

また、前記した各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基；置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁—6アルキル—カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル）、フェニルカルボニル基、C₁—6アルキル—オキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（Boc））、アリルオキシカルボニル基（Alloc）、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc）、C₇—10アラルキル—カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル）、C₇—10アラルキル—オキシカルボニル基（例えば、ベンジロキシカルボニル（Z））、C₇—10アラルキル基（例えば、ベンジル）、トリチル基、フタロイル基、ジチアスクシノイル基またはN,N-ジメチルアミノメチレン基などが挙げられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子、C₁—6アルキル—カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁—6アルキル基、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基またはトリアルキルシリル基などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、ホルミル基、C₁—6アルキル—カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル）、ハロゲン化されていてもよいC₁—6アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁—6アルキル基、C₇—10アラルキル基（例えば、ベンジル）、ホルミル基、C₁—6アルキル—カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル）、ベンゾイル基、C₇—10アラルキル—カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル）、テトラヒドロピラニル基、フラニル基またはシリル基（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルエチルシリル）などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、C₁—6アルキル基、フェニル基、C₇—10アラルキル基（例えば、ベンジル）、C₁—6アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

メルカプト基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁—6アルキル基、C₇—20アラルキル基（例えば、ベンジル、トリチル）などが挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、C₁—6アルキル基、フェニル基、C₇—10アラルキル基（例えば、ベンジル）、C₁—6アルコキシ基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

このようにして得られる化合物（I）、その他の反応中間体及びその原料化合物は、反応混合物からそれ自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（I）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合

物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれぞれ自体公知の手段に従って光学分割したり、個別に製造することもできる。

【0099】

化合物(1)が、コンフィギュレーション アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(1)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物(1)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(1)は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物(1)は同位元素(例： ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S)等で標識されていてもよい。

【0100】

化合物(1)およびそのプロドラッグ(以下、本発明の化合物と略記する場合がある)は、GPR40受容体機能調節作用(GPR40受容体アゴニスト活性およびGPR40受容体アンタゴニスト活性)、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用(例：急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性)も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

【0101】

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、インスリン分泌調節剤(好ましくはインスリン分泌促進剤)、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄班浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌などの疾患；特に、糖尿病、耐糖能異常、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、黄班浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、1型糖尿病、2型糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

【0102】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 126mg/dl 以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 200mg/dl 以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 200mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 110mg/dl 未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が 140mg/dl 未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0103】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA(米国糖尿病学会)から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0104】

本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して医薬製剤とした後に、経口的又は非経口的（例：局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

前記医薬製剤の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例：皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例：経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例：直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例：徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

【0105】

本発明の化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量％である。本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば成人の糖尿病患者（体重約 60 kg ）に経口投与する場合、1日当たり、約 0.01 ないし約 30 mg/kg 体重、好ましくは約 0.1 ないし約 20 mg/kg 体重を、更に好ましくは約 1 ないし約 20 mg/kg 体重である。この量を1日1ないし数回に分けて投与すればよい。

【0106】

前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

【0107】

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリ

ドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0108】

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロパン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

【0109】

緩衝剤としては、例えばりん酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

【0110】

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： β -カロチン、クロロフィル、ペングラ）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビア等が挙げられる。

【0111】

本発明の化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などの薬剤（以下、薬物Xと略記する場合がある）と組み合わせて用いることができる。

【0112】

上記糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例：ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例：INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例：ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、ネットグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、GI-262570、FK-614、CS-011、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6

054、LY-510929、バラグリタゾン (Balaglitazone) (NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921)、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (例：ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤 (例：フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩 (例：塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩) 等)、インスリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤 (例：トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)、レバグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1受容体アゴニスト [例：GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131等]、ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤 (例：NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021等)、 β 3アゴニスト (例：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト (例：プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例：バナジン酸ナトリウム等)、糖新生阻害剤 (例：グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤 (例：T-1095等)、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例：BVT-3498等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例：AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735に記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬 (例：Ro-28-1675) 等が挙げられる。

【0113】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例：トルレスタット、エバルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット (SNK-860)、AS-3201、ミナルレスタット (ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬 (例：NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど) 等)、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬 (例：LY-333531等)、AGE阻害剤 (例：ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド (ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリノ (Pyridorin)、ピリドキサミン等)、活性酸素消去薬 (例：チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例：チオプリド等)、ソマトスタチン受容体作動薬 (BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

【0114】

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (例：プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ビタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩 (例：ナトリウム塩等) 等)、スクアレン合成酵素阻害剤 (例：W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ビペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物 (例：ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、抗酸化剤 (例：リボ酸、プロブコール) 等が挙げられる。

【0115】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例：カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤 (例：ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1-[[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤 (例：マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

【0116】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例：デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェブラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例：SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に記載の化合物等）；ニューロペプチドY拮抗薬（例：CP-422935等）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例：SR-141716、SR-147778等）；グレリン拮抗薬； 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例：BVT-3498等）等）、腓リパーゼ阻害薬（例：オルリスタット、ATL-962等）、 $\beta 3$ アゴニスト（例：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例：レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例：リンチトリプト、FPL-15849等）、摂食抑制薬（例：P-57等）等が挙げられる。

【0117】

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例：サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例：エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例：スピロノラクトン、トリウムテレネン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例：アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例：クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0118】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例：サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例：メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等）、抗癌性抗生物質（例：マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例：ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

【0119】

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例：ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例：レンチナン、シゾフィラン、クレステチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例：インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例：顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

【0120】

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例：ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例：ワルファリンカリウムなど）、抗トロンピン薬（例：アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例：ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例：塩酸チクロピジン(ticlopidinehydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelatehydrochloride)など）などが挙げられる。

【0121】

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin s

almon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronatedisodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronatedisodium) 等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

【0122】

抗痴呆剤としては、例えばタクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、ガラントミン (galantamine) 等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン (propiverin hydrochloride) 等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例：ジスチグミン) 等が挙げられる。

【0123】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例：インドメタシン等)、プロゲステロン誘導体 (例：メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド (例：デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤 (例：エイコサペンタエン酸等)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物と併用することができる。

【0124】

さらに、糖化阻害剤 (例：ALT-711等)、神経再生促進薬 (例：Y-128、VX853、prosaptide等)、抗うつ薬 (例：デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬 (例：ラモトリジン、トリレプタル (Trileptal)、ケブラ (Keppra)、ゾネグラン (Zonegran)、プレギャバリン (Pregabalin)、ハーコセライド (Harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬 (例：メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド (例：ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬 (例：ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬 (例：トラマドル)、麻薬性鎮痛薬 (例：モルヒネ)、GABA受容体作動薬 (例：ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬 (例：クロニジン)、局所鎮痛薬 (例：カプサイシン)、抗不安薬 (例：ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例：シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬 (例：アボモルフィン) なども本発明の化合物と併用することができる。

上記薬物Xは、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0125】

本発明の化合物と薬物Xとを組み合わせることにより、

(1) 本発明の化合物または薬物Xを単独で投与する場合に比べて、本発明の化合物および／または薬物Xの投与量を低減することができる、

(2) 本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる薬物Xを選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(4) 本発明の化合物と薬物Xとを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

【0126】

本発明の化合物と薬物Xを組み合わせる際、本発明の化合物と薬物Xの投与時期は限定されず、本発明の化合物と薬物Xとを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。薬物Xの投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

また、本発明の化合物と薬物Xの投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と薬物Xとが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と薬物Xとを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；薬物Xの順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【実施例】

【０１２７】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、カラムクロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : d₆-ジメチルスルホキシド
¹H NMR : プロトン核磁気共鳴
TFA : トリフルオロ酢酸

【０１２８】

以下の参考例および実施例において、マスマスペクトル (MS) 及び核磁気共鳴スペクトル (NMR) は以下の条件により測定した。

MS測定機器：ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000またはマイクロマス社 プラットフォームII。

イオン化法：電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI)、または大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)。特記なき場合、ESIを用いた。

NMR測定機器：バリアン社 Varian Gemini 200 (200MHz)、Varian Gemini 300 (300MHz)、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

また、参考例および実施例における分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMCCombiprep ODS-A S-5 μm, 20 X 50 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクルA： 0.00分 (A液/B液=90/10), 1.20分 (A液/B液=90/10), 4.75分 (A液/B液=0/100), 7.30分 (A液/B液=0/100), 7.40分 (A液/B液=90/10), 7.50分 (A液/B液=90/10)。

グラジエントサイクルB: 0.00分 (A液/B液=95/5), 1.00分 (A液/B液=95/5), 5.20分 (A液/B液=5/95), 6.40分 (A液/B液=5/95), 6.50分 (A液/B液=95/5), 6.60分 (A液/B液=95/5).

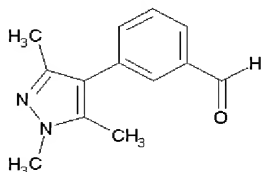
流速: 25 mL/min、検出法: UV 220nm

【0129】

参考例1 3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド

【0130】

【化11】



【0131】

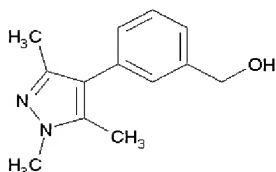
4-ブromo-1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール (2.84 g、15.0 mmol) および (3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (2.13 g、15.0 mmol) を 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (30mL)、エタノール (15 mL) およびトルエン (30 mL) の混液に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.867 g、0.750 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、80 °C で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~95% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.05 g、収率 64%) を茶色油状物として得た。MS: m/z 215 (MH⁺).

【0132】

参考例2 [3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノール

【0133】

【化12】



【0134】

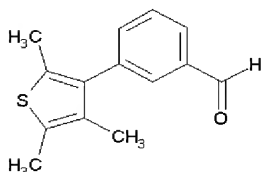
3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド (2.05 g、9.57 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混液に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (0.265 g、7.00 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、同温で 3 時間攪拌した。反応液に希クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (1.20 g、収率 58%) を無色油状物として得た。MS: m/z 217 (MH⁺).

【0135】

参考例3 3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンズアルデヒド

【0136】

【化13】



【0137】

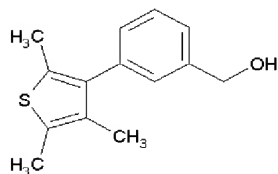
参考例 1 と同様にして、3-ヨード-2,4,5-トリメチルチオフェンおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率54%。MS:m/z 231 (MH⁺).

【0138】

参考例 4 [3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)フェニル]メタノール

【0139】

【化14】



【0140】

参考例 2 と同様にして、3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率 83%。

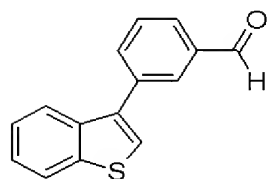
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (1H, br s), 1.91 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.13 (1H, dt, J=7.4, 1.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.4 Hz).

【0141】

参考例 5 3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒド

【0142】

【化15】



【0143】

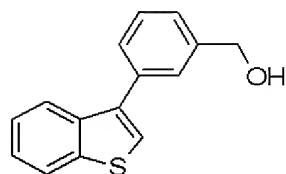
(3-ホルミルフェニル)ボロン酸(1.7g, 11.3mmol)、3-ブロモ-1-ベンゾチオフェン(2.0g, 9.39mmol)および炭酸セシウム(4.6g, 14.1mmol)をエタノール(10mL)およびトルエン(50mL)の混合溶液に加え、アルゴン置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.20g, 0.17mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、70℃で18時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:5)に付し、表題化合物(2.1g)を淡黄色油状物として得た。収率 94%。MS:m/z 239 (MH⁺)

【0144】

参考例 6 [3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノール

【0145】

【化16】



【0146】

3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒド(2.1g, 8.81mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(30mL)に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(0.37g, 9.75mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷冷した後、硫酸ナトリウム10水和物(3.0g, 5.74mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。析出した不溶物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3)に付し、表題化合物(2.0g)を無色油状物として得た。収率 95%。

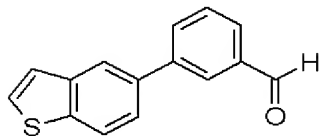
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.72 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.80 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.35-7.64 (7H, m), 7.88-7.98 (2H, m).

【0147】

参考例 7 3-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)ベンズアルデヒド

【0148】

【化17】



【0149】

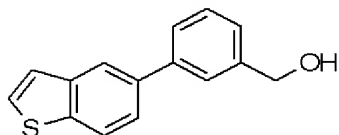
参考例 5 と同様にして、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸と5-ブromo-1-ベンゾチオフエンより表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 70%。MS: m/z 239 (MH^+)。

【0150】

参考例 8 [3-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)フェニル]メタノール

【0151】

【化18】



【0152】

3-(1-ベンゾチオフエン-5-イル)ベンズアルデヒド (3.9g, 16.4mmol) をエタノール (80mL) -テトラヒドロフラン (20mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.62g, 16.4mmol) を加えた。氷冷下で3時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルーヘキサンから結晶化し、表題化合物 (3.9g) を無色プリズム晶として得た。収率99%。

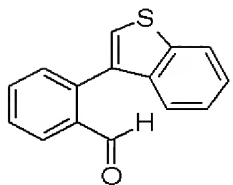
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.79 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.35-7.63 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

【0153】

参考例 9 2-(1-ベンゾチオフエン-3-イル)ベンズアルデヒド

【0154】

【化19】



【0155】

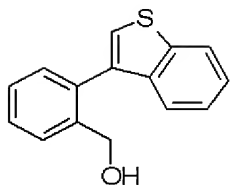
参考例 5 と同様にして、3-ブromo-1-ベンゾチオフエンと(2-ホルミルフェニル)ボロン酸より表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 100%。MS: m/z 239 (MH^+)。

【0156】

参考例 10 [2-(1-ベンゾチオフエン-3-イル)フェニル]メタノール

【0157】

【化20】



【0158】

参考例8と同様にして、2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンズアルデヒドより表題化合物を無色油状物として得た。収率86%。

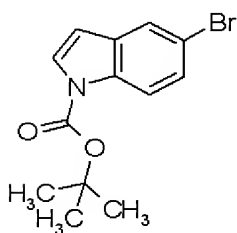
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.28-7.97 (9H, m)。

【0159】

参考例11 5-ブロモ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

【0160】

【化21】



【0161】

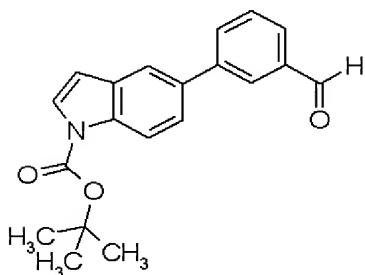
5-ブロモ-インドール (5.0g, 25.5mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (7.6mL, 33.1mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.15g, 1.23mmol) のアセトニトリル溶液 (50mL) を室温で3時間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (7.8g) を淡黄色油状物として得た。収率100%。

【0162】

参考例12 5-(3-ホルミルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

【0163】

【化22】



【0164】

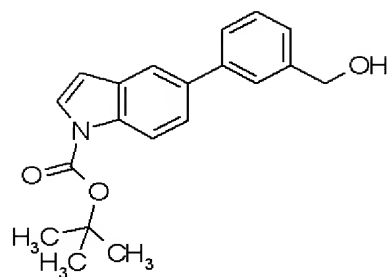
参考例5と同様にして、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸と5-ブロモ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率61%。MS: m/z 322 (MH^+)。

【0165】

参考例13 5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

【0166】

【化 2 3】



【0 1 6 7】

参考例 8 と同様にして、5-(3-ホルミルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルより表題化合物を無色油状物として得た。収率 99%。

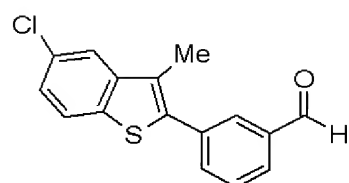
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (9H, s), 4.78 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.54-7.65 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, br s, 8.4Hz).

【0 1 6 8】

参考例 1 4 3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンズアルデヒド

【0 1 6 9】

【化 2 4】



【0 1 7 0】

参考例 5 と同様にして、2-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェンと (3-ホルミルフェニル) ボロン酸より表題化合物を無色針状晶として得た。収率 95%。

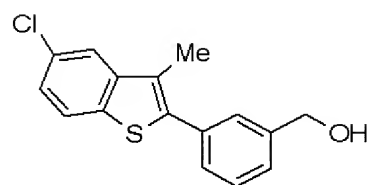
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (3H, s), 7.34 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 7.60-8.06 (6H, m), 10.10 (1H, s).

【0 1 7 1】

参考例 1 5 [3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)フェニル]メタノール

【0 1 7 2】

【化 2 5】



【0 1 7 3】

参考例 8 と同様にして、3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンズアルデヒドより表題化合物を無色針状晶として得た。収率 93%。

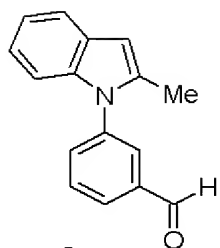
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-1.80 (1H, m), 2.43 (3H, s), 4.78 (2H, br s), 7.31 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 7.37-7.57 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0 1 7 4】

参考例 1 6 3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンズアルデヒド

【0 1 7 5】

【化 2 6】



【0176】

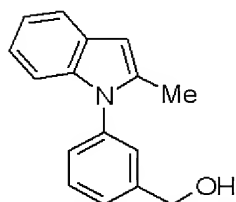
文献(ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(Journal of the American Chemical Society)、2002年、124巻、11684-11688頁)記載の方法に準じて合成した1-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-2-メチル-1H-インドール(1.1g, 3.94mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解し、この溶液に5 規定塩酸(10mL)を加え、50℃で40分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：6)に付し、表題化合物(50mg)を淡黄色油状物として得た。 収率 5%。MS:m/z 236 (MH⁺)。

【0177】

参考例 1 7 3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)フェニル]メタノール

【0178】

【化 2 7】



【0179】

参考例 8 と同様にして、3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンズアルデヒドより表題化合物を無色油状物として得た。収率 100%。

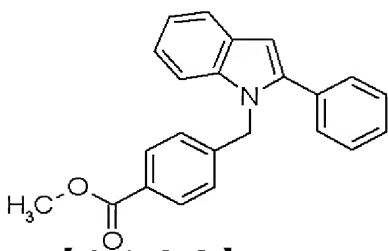
¹H NMR (CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.04-7.60 (8H, m)。

【0180】

参考例 1 8 4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル

【0181】

【化 2 8】



【0182】

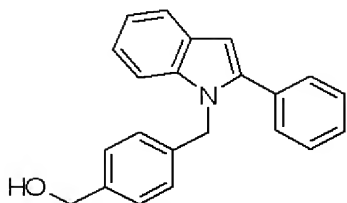
2-フェニルインドール(4.2g, 21.7mmol)及び60%水素化ナトリウム(0.96g, 24mmol)のテトラヒドロフラン(90mL)-N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を氷冷下、20分間攪拌した。この溶液に4-ブロモメチル安息香酸メチル(5.0g, 21.8mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：10～1：5～1：2)に付し、表題化合物(2.8g)を淡黄色油状物として得た。 収率 38%。MS: m/z 342 (MH⁺)。

【0183】

参考例19 {4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【0184】

【化29】



【0185】

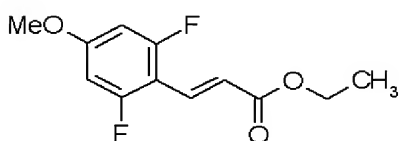
4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (2.8g, 8.20mmol) を無水テトラヒドロフラン (100mL) に溶解し、氷冷した。この溶液に 1.5mol/l-水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (13.5mL, 20.3mmol) を滴下した。この溶液を氷冷下で4時間攪拌した後、反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：4～1：2) に付し、表題化合物 (2.25g) を無色油状物として得た。収率 88%。MS: m/z 314 (MH⁺)。

【0186】

参考例20 (2E)-3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル

【0187】

【化30】



【0188】

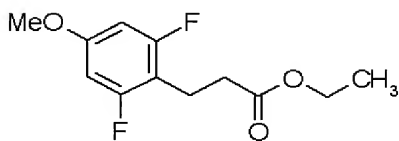
ジエチルホスホ酢酸エチル (2.34 g, 10.4 mmol) および60%水素化ナトリウム (0.38 g, 9.50 mmol) のテトラヒドロフラン (40mL) 溶液を氷冷下10分間攪拌した。この溶液に2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (1.5 g, 8.71 mmol) を加え、室温にまで昇温しながら4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：10～1：5) に付し、表題化合物 (1.1g) を無色針状晶として得た。収率52%。MS: m/z 243 (M+H)。

【0189】

参考例21 3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル

【0190】

【化31】



【0191】

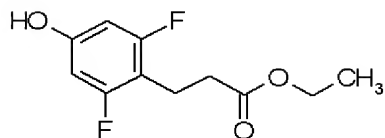
(2E)-3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル (1.1 g, 4.54 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) とエタノール (30 mL) の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.30 g) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒を濾別し、得られた濾液を濃縮し、表題化合物 (1.17g) を無色油状物として得た。収率100%。MS: m/z 245 (M+H)。

【0192】

参考例22 3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0193】

【化32】



【0194】

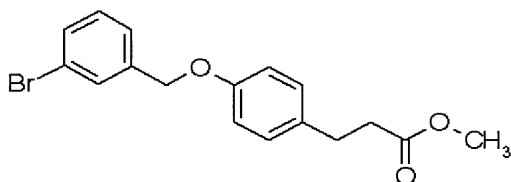
3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (1.17 g, 4.79 mmol)、塩化アルミニウム (1.9 g, 14.2 mmol) および 1-オクタンチオール (1.7 mL, 9.80 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を氷冷下から室温で 4 時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、1 時間攪拌した。その混合溶液をジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：10 ~ 1：5) に付し、表題化合物 (1.0 g) を無色油状物として得た。収率 91%。MS: m/z 231 (M+H)。

【0195】

参考例 23 3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル

【0196】

【化33】



【0197】

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (0.3 g, 1.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (4.0 mL) に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (0.073 g, 1.83 mmol) を加え、同温にて 15 分間攪拌した。次いで、本混合物に、0℃、攪拌下、3-ブロモベンジルブロミド (0.44 g, 1.75 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、無色粉末の表題化合物 (0.84 g, 収率 72%) を得た。

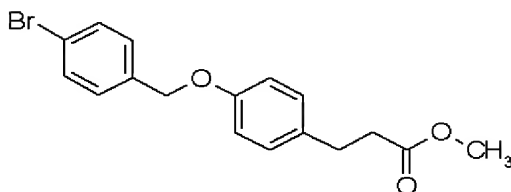
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.60 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, s)。

【0198】

参考例 24 3-{4-[(4-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル

【0199】

【化34】



【0200】

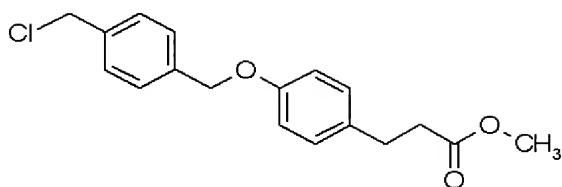
参考例 23 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び 4-ブロモベンジルブロミドから表題化合物を得た。無色粉末 (収率 72%)。MS (ESI+): 349 (M+H), 351。

【0201】

参考例 25 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0202】

【化 3 5】



【0 2 0 3】

4-(クロロメチル)ベンジルアルコール (9.66 g, 61.1 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (10 g, 55.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (18.9 g, 72.1 mmol) 及びテトラヒドロフラン (200 mL) の混合物に、0℃、攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、32.8 mL) を滴下し、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1 ~ ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (9.89 g、収率56%) を得た。

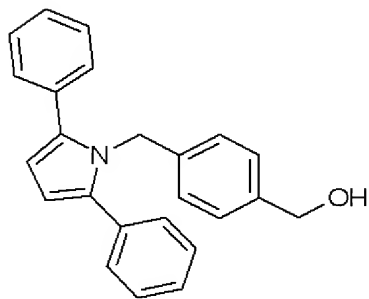
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.60 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34-7.45 (4H, m).

【0 2 0 4】

参考例 2 6 {4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【0 2 0 5】

【化 3 6】



【0 2 0 6】

4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (1.0 g, 4.96 mmol)、1,2-ジベンゾイルエタン (1.2 g, 4.96 mmol) 及び酢酸 (10 mL) の混合物を4日間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製し、黄色油状物 (0.38 g) を得た。ついで、得られた油状物のテトラヒドロフラン溶液 (3.8 mL) に、0℃、攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (39 mg, 1.0 mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液に硫酸水素ナトリウム 10水和物 (0.68 g, 2.1 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1 ~ ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、無色油状の表題化合物 (0.22 g、収率13%) を得た。

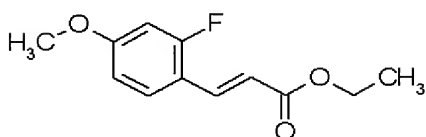
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.52 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 6.36 (2H, s), 6.66 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20-7.40 (10H, m).

【0 2 0 7】

参考例 2 7 (2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル

【0 2 0 8】

【化 3 7】



【0209】

氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (9.45 g、42.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、1.54 g、38.5 mmol) を加えて 15 分間撹拌した後、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.00 g、32.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で 2 時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (7.07 g、収率 97%) を無色油状物として得た。

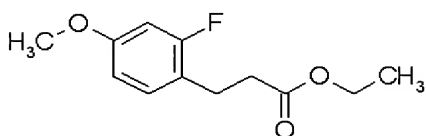
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.61-6.73 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$).

【0210】

参考例 28 3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル

【0211】

【化38】



【0212】

(2E)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル (7.07 g、31.5 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、エタノール (5 mL) および酸化白金 (300 mg) の混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (5.97 g、収率 84%) を無色油状物として得た。

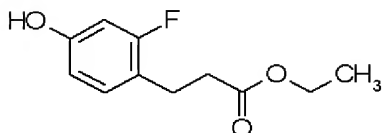
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.57-6.63 (2H, m), 7.07-7.13 (1H, m).

【0213】

参考例 29 3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0214】

【化39】



【0215】

3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (57.4 g、254 mmol) および塩化アルミニウム (101 g、761 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液にオクタンチオール (74.3 g、508 mmol) を滴下した後、室温下で 2 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、30 分間撹拌した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、表題化合物 (44.6 g、収率 83%) を無色油状物として得た。

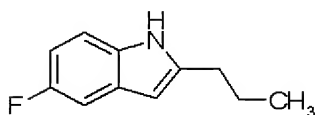
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.51-6.56 (2H, m), 7.01-7.06 (1H, m).

【0216】

参考例 30 5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール

【0217】

【化40】



【0218】

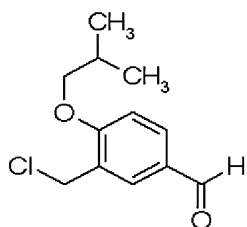
エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (0.86 g, 2.30 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 mL) に、室温、攪拌下、60% 水素化ナトリウム (80 mg, 1.99 mmol) を加え、同温にて20分間攪拌した。本溶液に、5-フルオロ-1H-インドール-2-カルバルデヒド (W09909025、0.25 g, 1.53 mmol) を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、ベージュ色粉末を得た。次いで、得られた粉末、10% パラジウム炭素 (0.1g) 及びメタノール (10 mL) の混合物を、水素雰囲気下、3時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、無色油状の表題化合物 (0.18g、収率65%) を得た。MS (ESI+): 178 (M+H)。

【0219】

参考例31 3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド

【0220】

【化41】



【0221】

4-イソブトキシベンズアルデヒド (6.9 g, 38.7 mmol)、塩化アルミニウム (12.9 g, 96.8 mmol) 及びニトロメタン (39 mL) の混合物に、0℃、攪拌下、メトキシアセチルクロリド (4.1 mL, 44.5 mmol) を加え、同温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (5.22 g、収率60%) を得た。

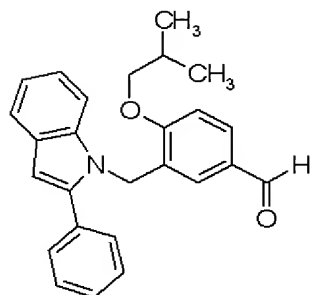
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (6H, d, J=6.9Hz), 2.19 (1H, m), 3.89 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1Hz), 9.89 (1H, s)。

【0222】

参考例32 4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド

【0223】

【化42】



【0224】

2-フェニル-1H-インドール (0.94 g, 4.85 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60% 水素化ナトリウム (0.19 g, 4.85 mmol) を加え、同温にて5分攪拌した。得られた混合物に3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド (1.0 g, 4.41 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.73 g, 4.85 mmol) を加えて同温にて2時間攪拌した。

。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、無色結晶の表題化合物（0.60 g、収率 36%）を得た。

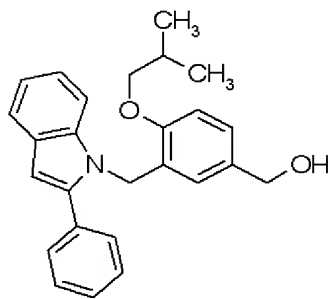
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.03 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.13 (1H, m), 3.88 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09-7.20 (4H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.69 (1H, m), 7.80 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 9.64 (1H, s).

【0225】

参考例33 [4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル]メタノール

【0226】

【化43】



【0227】

4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド (0.6 g, 1.56 mmol)、メタノール (3 mL) 及びテトラヒドロフラン (6 mL) の混合物に、0℃、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.78 mmol) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/1）にて精製し、無色油状の表題化合物（0.60 g、収率 99%）を得た。

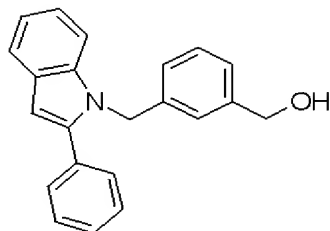
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.00 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.37 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.09 (1H, m), 3.79 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.10-7.18 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.29-7.48 (5H, m), 7.68 (1H, m).

【0228】

参考例34 {3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【0229】

【化44】



【0230】

2-フェニル-1H-インドール (4.64 g, 24.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (0.96 g, 24.0 mmol) を加え、同温にて10分攪拌した。得られた混合物に3-(プロモメチル)安息香酸メチル (5.0 g, 21.8 mmol) を加えて同温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して、3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸メチル (3.67 g) を得た。ついで

、生成物のテトラヒドロフラン溶液 (37 mL) に、0℃、攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (0.41 g, 10.7 mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液に硫酸水素ナトリウム 10水和物 (6.9 g, 21.4 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、黄色油状の表題化合物 (2.63 g、収率79%) を得た。

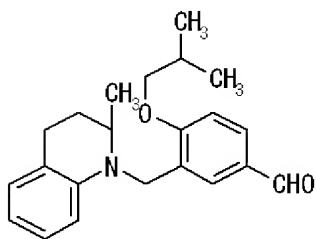
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (1H, m), 4.62 (2H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.11-7.20 (3H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.67 (1H, m).

【0231】

参考例35 4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンズアルデヒド

【0232】

【化45】



【0233】

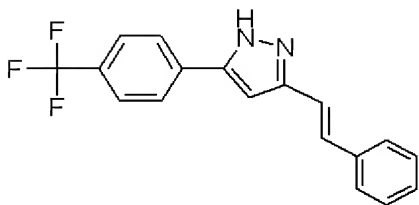
参考例32と同様にして3-(クロロメチル)-4-イソブトキシベンズアルデヒド及び2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物を得た。黄色油状物 (収率91%)。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.09 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.90 (1H, m), 2.03-2.28 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.90 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=18.3\text{Hz}$), 4.55 (1H, d, $J=18.3\text{Hz}$), 6.26 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, m), 6.88-7.04 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 9.79 (1H, s).

【0234】

参考例36 3-[(E)-2-フェニルビニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール

【0235】

【化46】



【0236】

5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (1.20 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (3.25 g) および炭酸カリウム (2.76 g) を加え、室温で14時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (容積比で1:19から2:1までグラジエント) で展開することにより、表題化合物 (630 mg、収率40%) を無色結晶として得た。

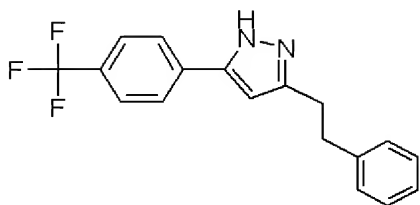
MS: m/z 315 ($M+H$). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.79 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.28-7.39 (3H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.90 (1H, s).

【0237】

参考例 37 3-(2-フェニルエチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール

【0238】

【化47】



【0239】

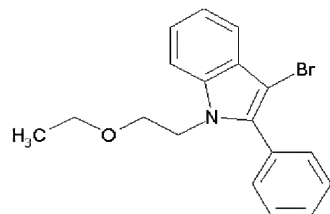
5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (1.20 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (3.25 g) および炭酸カリウム (2.76 g) を加え、室温で14 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (容積比で1:19から2:1までグラジエント) で展開することにより、無色結晶を得た。この無色結晶をテトラヒドロフラン (30mL) -エタノール (30mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (500mg) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温で2 時間かき混ぜた。触媒を濾別し、濾液を濃縮して表題化合物 (880mg、収率 56%) を無色結晶として得た。MS: m/z 317 (M+H)

【0240】

参考例 38 3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール

【0241】

【化48】



【0242】

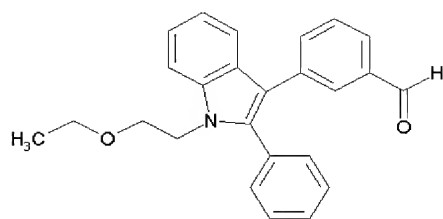
氷冷下、水素化ナトリウム (60%、油性、0.48 g、12.0 mmol) を 3-ブromo-2-フェニル-1H-インドール (2.72 g、10.0mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に少量ずつ加え、窒素雰囲気下、同温で 30 分間攪拌した。反応液に 2-クロロエチル エチル エーテル (1.65 mL、15.0 mmol) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン~25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.60 g、収率 76%) を赤色油状物として得た。MS: m/z 344 (MH⁺).

【0243】

参考例 39 3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒド

【0244】

【化 4 9】



【 0 2 4 5】

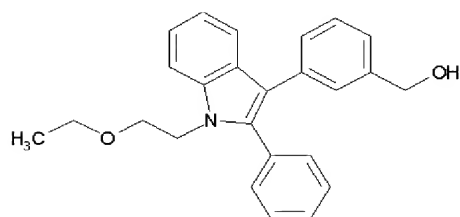
参考例 1 と同様にして、3-ブromo-1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドールおよび (3-ホルミルフェニル) ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率30%。
MS: m/z 370 (MH^+).

【 0 2 4 6】

参考例 4 0 {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェニル}メタノール

【 0 2 4 7】

【化 5 0】



【 0 2 4 8】

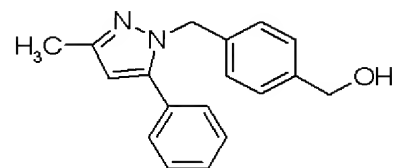
参考例 2 と同様にして、3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンズアルデヒドから表題化合物を無色油状物として得た。収率97%。MS: m/z 372 (MH^+)

【 0 2 4 9】

参考例 4 1 {4-[(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【 0 2 5 0】

【化 5 1】



【 0 2 5 1】

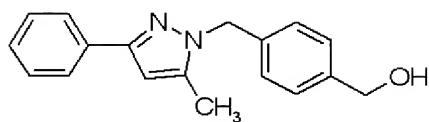
3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール (760mg、5.0 mmol)、[4-(クロロメチル)フェニル]メタノール (850 mg、5.43 mmol)、炭酸カリウム (1.38g、10.0 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 120 °Cで 1 時間攪拌した。反応混合物を 10 % クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を PresepDehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物 (850mg、収率 61%) を無色結晶として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.21 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m).

【 0 2 5 2】

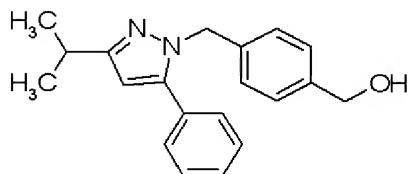
参考例 4 2 {4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【化 5 2】



【 0 2 5 5 】

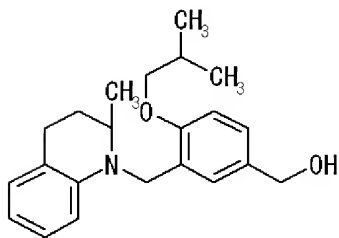
【化 5 3】



【 0 2 5 8 】

【 0 2 5 9 】

【化 5 4】


$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta: 1.07 (6\text{H, d, } J=6.6\text{Hz}), 1.20 (3\text{H, d, } J=6.6\text{Hz}), 1.42 (1\text{H, t, } J=5.7\text{Hz}), 1.86 (1\text{H, m}), 2.01\text{--}2.22 (2\text{H, m}), 2.77 (1\text{H, m}), 2.94 (1\text{H, m}), 3.58 (1\text{H, m}), 3.80 (2\text{H, d, } J=6.3\text{Hz}), 4.41 (1\text{H, d, } J=18.3\text{Hz}), 4.48\text{--}4.60 (3\text{H, m}), 6.32 (1\text{H, d, } J=7.8\text{Hz}), 6.55 (1\text{H, m}), 6.85 (1\text{H, d, } J=8.4\text{Hz}), 6.93 (1\text{H, m}), 7.00 (1\text{H, d, } J=7.2\text{Hz}).$$

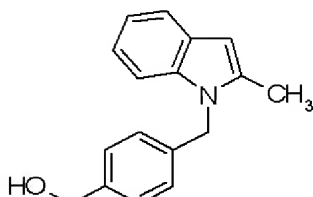
7.13 (1H, d, J=2.1Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz).

【0261】

参考例45 {4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール

【0262】

【化55】



【0263】

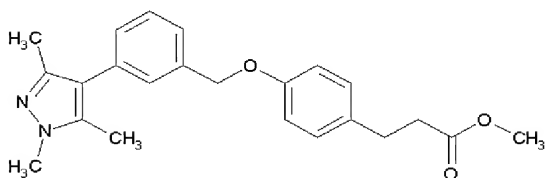
参考例18及び参考例19と同様にして、2-メチルインドールより2工程で表題化合物を淡黄色結晶(2工程収率 14%)として得た。MS: m/z 252 (MH⁺).

【0264】

実施例1 3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0265】

【化56】



【0266】

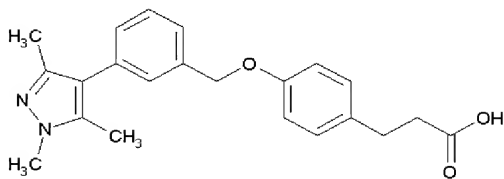
3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(0.541 g、3.00 mmol)、[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノール(0.433 g、2.00mmol)およびトリブチルホスフィン(0.747 mL、3.00 mmol)のトルエン(30 mL)溶液を氷冷下攪拌し、1,1'-(アジカルボニル)ジピペリジン(0.757 g、3.00 mmol)を少量ずつ加え、室温まで昇温して22時間攪拌した。反応液にヘキサン(15 mL)を加え、析出した不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%~70% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、表題化合物を淡黄色油状物(0.406 g、収率 54%)として得た。MS: m/z 379 (MH⁺).

【0267】

実施例2 3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0268】

【化57】



【0269】

3-(4-{[3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(0.406 g、1.07 mmol)のメタノール(5 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)混合溶液に2 M 水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物(0.391 g、定量的)を無色針状晶として得た。MS:

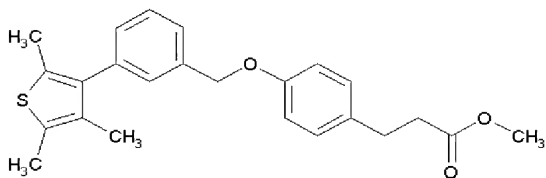
m/z 365 (MH^+).

【0270】

実施例3 3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0271】

【化58】



【0272】

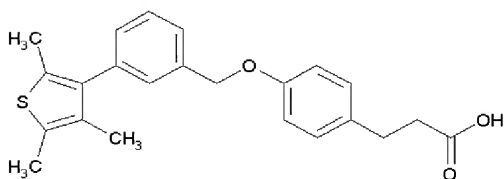
実施例1と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)フェニル]メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率80%。MS: m/z 395 (MH^+).

【0273】

実施例4 3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0274】

【化59】



【0275】

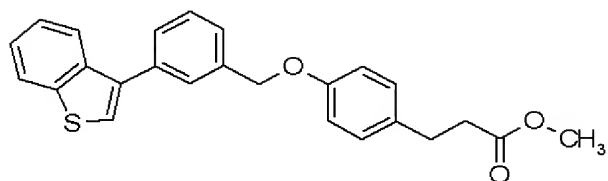
実施例2と同様にして、3-(4-{[3-(2,4,5-トリメチル-3-チエニル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率72% (ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)。MS: m/z 381 (MH^+).

【0276】

実施例5 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0277】

【化60】



【0278】

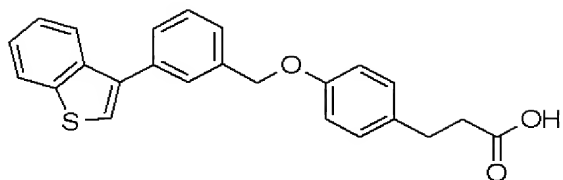
[3-(ベンゾチオフェン-3-イル)フェニル]メタノール(0.70g, 2.91mmol)と3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(0.58g, 3.22mmol)及びトリブチルホスフィン(0.95mL, 3.81mmol)の無水テトラヒドロフラン(40mL)溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.96g, 3.80mmol)を少量ずつ加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテル(40mL)で希釈し、析出物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付し、表題化合物(1.0g)を無色油状物として得た。収率85%。MS: m/z 403 (MH^+).

【0279】

実施例6 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0280】

【化61】



【0281】

3-(4-{[3-(1-benzothiophen-3-yl)benzyl]oxy}フェニル)プロパン酸メチル (0.80g, 1.99mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) とエタノール (10mL) の混合溶媒に溶解した。この溶液に85%水酸化カリウム (0.28g, 4.24mmol) の水溶液 (5mL) を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (0.70g) を無色プリズム晶として得た。収率91%。

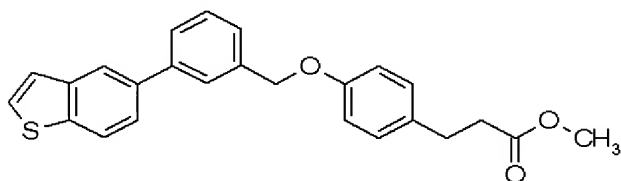
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.13 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34-7.98 (9H, m).

【0282】

実施例7 3-(4-{[3-(1-benzothiophen-5-yl)benzyl]oxy}フェニル)プロパン酸メチル

【0283】

【化62】



【0284】

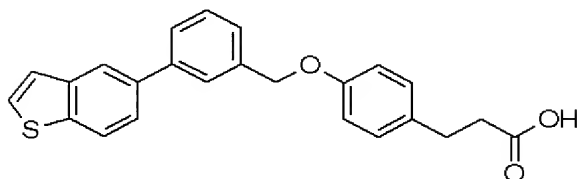
実施例5と同様にして、[3-(ベンゾチオフエン-5-イル)フェニル]メタノールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率82%。MS: m/z 403 (MH^+)。

【0285】

実施例8 3-(4-{[3-(1-benzothiophen-5-yl)benzyl]oxy}フェニル)プロパン酸

【0286】

【化63】



【0287】

実施例6と同様にして、3-(4-{[3-(1-benzothiophen-5-yl)benzyl]oxy}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率94%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37-7.68 (6H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

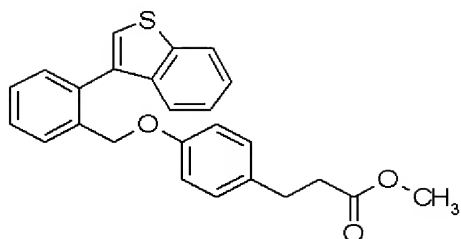
【0288】

実施例9

3-(4-{[2-(1-benzothiophen-3-yl)benzyl]oxy}フェニル)プロパン酸メチル

【0289】

【化 6 4】



【0 2 9 0】

実施例 5 と同様にして、[2-(1-ベンゾチオフエン-3-イル)フェニル]メタノールと 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 93%。MS: m/z 403 (MH^+)。

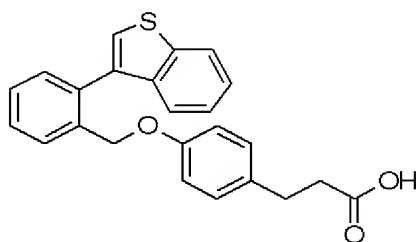
【0 2 9 1】

実施例 10

3-(4-{[2-(1-ベンゾチオフエン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0 2 9 2】

【化 6 5】



【0 2 9 3】

実施例 6 と同様にして、3-(4-{[2-(1-ベンゾチオフエン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率 81%。

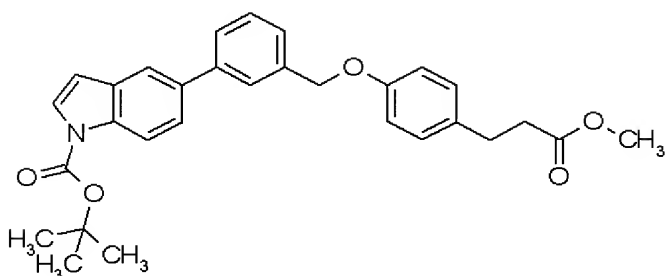
1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.85 (2H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30-7.94 (9H, m)。

【0 2 9 4】

実施例 11 3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0 2 9 5】

【化 6 6】



【0 2 9 6】

実施例 5 と同様にして、5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルと 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色油状物として得た。収率 90%。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.69 (9H, s), 2.60 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35-7.62 (5H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.17 (1H, br d, $J=8.4$ Hz)。

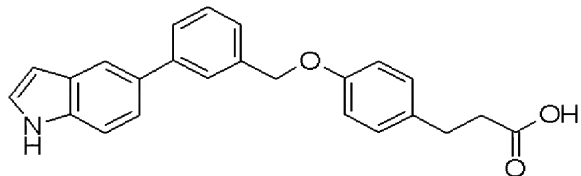
【0 2 9 7】

実施例 1 2 及び 1 3 3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸及び3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (3.8g, 7.83mmol) をテトラヒドロフラン (30mL) とメタノール (30mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液に 85% 水酸化カリウム (1.0g, 15.1mmol) の水溶液 (10mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物をジエチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、濾取し、3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (2.2g) を無色針状晶として得た。収率 76%。MS: m/z 372 (MH⁺)。

【0298】

【化67】

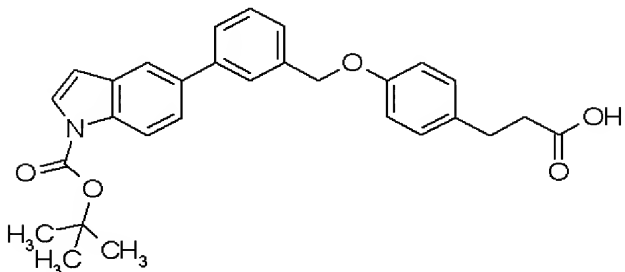


【0299】

残った濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5~1:3~1:2) に付し、次いでジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより、3-(4-{[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (74mg) を無色プリズム晶として得た。収率 2%。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.69 (9H, s), 2.65 (2H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 5.11 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.80 (7H, m), 8.18 (1H, d, J=8.4Hz)。

【0300】

【化68】

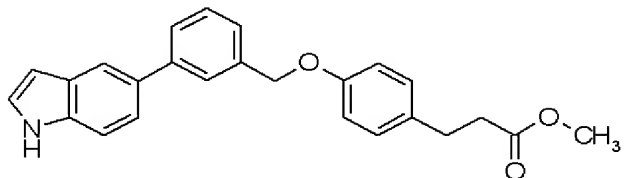


【0301】

実施例 1 4 3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0302】

【化69】



【0303】

3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (1.0g, 2.69mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液に 2mol/L トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (1.5mL, 3.0mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水

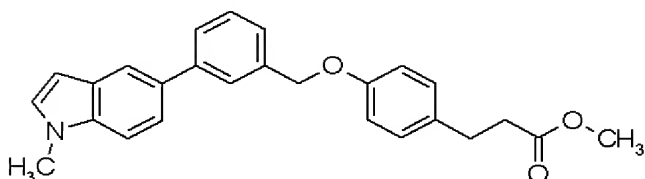
溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：5～1：3～1：2)に付し、表題化合物(0.90g)を淡黄色油状物として得た。収率86%。MS: m/z 386 (MH⁺)。

【0304】

実施例15 3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0305】

【化70】



【0306】

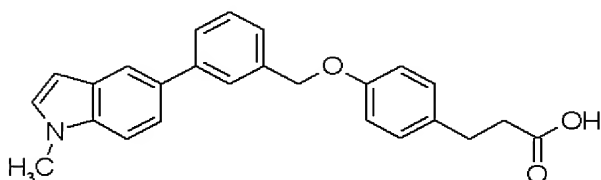
3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル(0.40g, 1.04mmol)、ヨウ化メチル(0.18mL, 2.89mmol)および炭酸カリウム(0.50g, 3.62mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20mL)を室温で4日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：5～1：3～1：2)に付し、表題化合物(0.23g)を無色プリズム晶として得た。収率56%。MS: m/z 400 (MH⁺)。

【0307】

実施例16 3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0308】

【化71】



【0309】

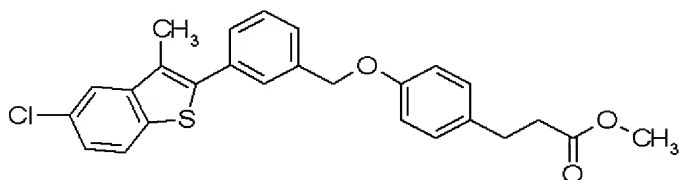
実施例6と同様にして、3-(4-{[3-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を淡緑色プリズム晶として得た。収率88%。MS: m/z 386 (MH⁺)。

【0310】

実施例17 3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0311】

【化72】



【0312】

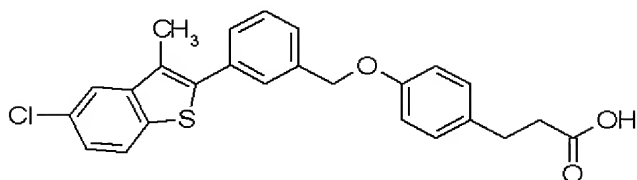
実施例5と同様にして、[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)フェニル]メタノールと3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率100%。MS: m/z 451 (MH⁺)。

【0313】

実施例 18 3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0314】

【化73】



【0315】

実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率94%。

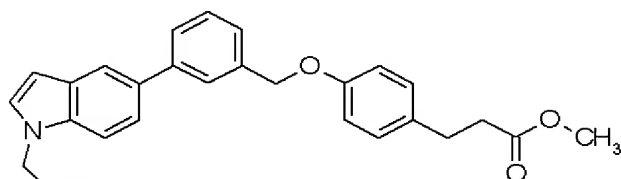
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=1.8$ & 8.4Hz), 7.43-7.60 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0316】

実施例 19 3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0317】

【化74】



【0318】

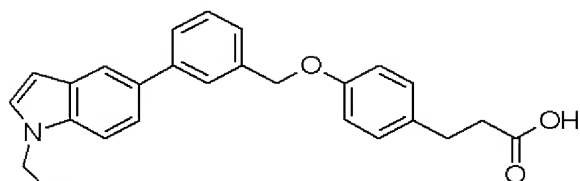
実施例 15 と同様にして、3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色油状物として得た。収率22%。MS: m/z 476 (MH^+)。

【0319】

実施例 20 3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0320】

【化75】



【0321】

実施例 6 と同様にして、3-(4-{[3-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率78%。MS: m/z 462 (MH^+)。

【0322】

実施例 2 1 及び 2 2 3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

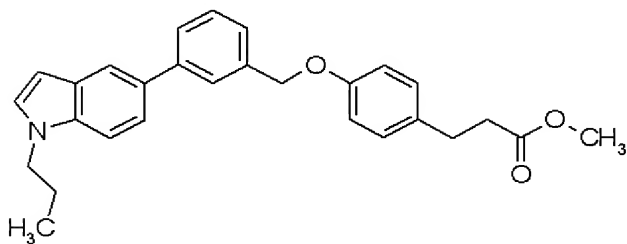
3-(4-{[3-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.65 g, 1.69 mmol) 及び 60% 水素化ナトリウム (80 mg, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) - N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合溶液を氷冷下 20 分間攪拌した。この溶液に 1-ヨードプロパン (0.25 mL, 2.56 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：5 ~ 1：2 から 1：1) に付し、表題化合物を得た。

3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

無色油状物 0.41 g (収率 57%)。MS: m/z 428 (MH⁺)。

【0323】

【化76】



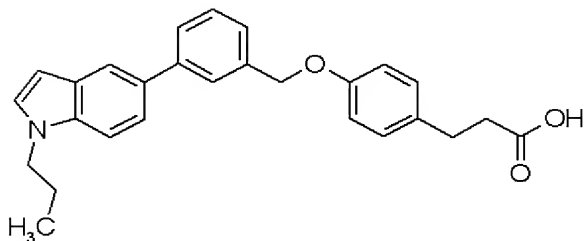
【0324】

3-(4-{[3-(1-プロピル-1H-インドール-5-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

無色針状晶 0.19 g (収率 27%)。MS: m/z 414 (MH⁺)。

【0325】

【化77】

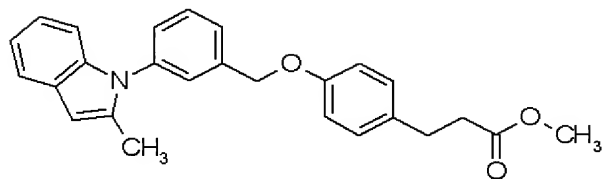


【0326】

実施例 2 3 3-(4-{[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0327】

【化78】



【0328】

実施例 5 と同様にして、[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)フェニル]メタノールと 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を無色油状物として得た。収率 67%。MS: m/z 400 (MH⁺)。

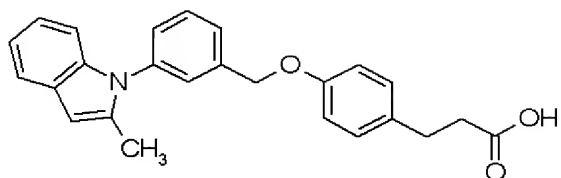
【0329】

実施例 2 4 3-(4-{[3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プ

ロパン酸

【0330】

【化79】



【0331】

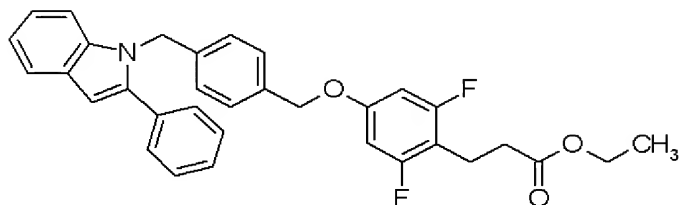
実施例6と同様にして、3-(4-([3-(2-メチル-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルより表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率87%。MS: m/z 386 (MH^+)。

【0332】

実施例25 3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸エチル

【0333】

【化80】



【0334】

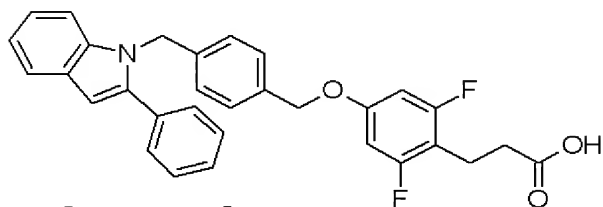
実施例5と同様にして、{4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールと3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルより表題化合物を無色油状物として得た。収率70%。MS: m/z 526 (MH^+)。

【0335】

実施例26 3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0336】

【化81】



【0337】

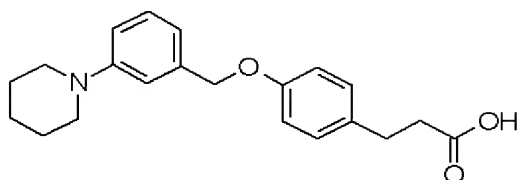
実施例6と同様にして、3-[2,6-ジフルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸エチルより表題化合物を無色プリズム晶として得た。収率84%。MS: m/z 498 (MH^+)。

【0338】

実施例27 3-{4-[(3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

【0339】

【化 8 2】



【0340】

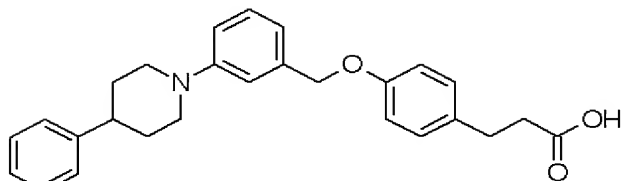
3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル (0.3 g, 0.86 mmol)、ペリジン (0.13 mL, 1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (31 mg, 34 μ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (32 mg, 52 μ mol)、炭酸セシウム (0.39 g, 1.2 mmol) 及びトルエン (6.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、80℃にて22時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、黄色油状物(124 mg)を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL)、メタノール (2.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (4.0 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を1 規定塩酸にてpH7に調整し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(グラジエントサイクルA)にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にてpH7に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、オレンジ色粉末の表題化合物(32 mg、収率 27%)を得た。MS(APCI-)：338(M-H)。

【0341】

実施例 28 3-(4-{[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0342】

【化 8 3】



【0343】

実施例 27 と同様にして、3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び4-フェニルピペリジンから表題化合物を得た。ベージュ色粉末(収率52%)。

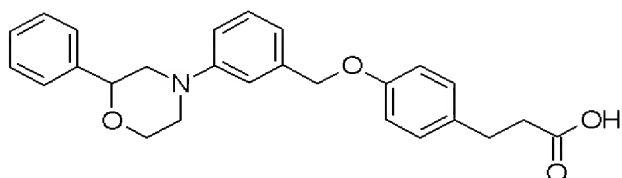
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.81-2.03 (4H, m), 2.58-2.72 (3H, m), 2.77-2.97 (4H, m), 3.83 (2H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.87-6.98 (4H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18-7.36 (6H, m)。

【0344】

実施例 29 3-(4-{[3-(2-フェニルモルホリン-4-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0345】

【化 8 4】



【0346】

3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル (0.3 g, 0.86 mmol)、2-フェニルモルホリン (0.21 g, 1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

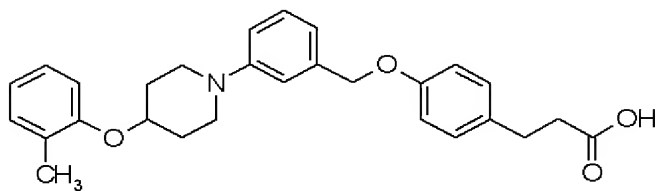
ム(0) (31 mg, 34 μ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (32 mg, 52 μ mol)、炭酸セシウム (0.39g, 1.2 mmol) 及びトルエン (6.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、80℃にて16時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。次いで、得られた油状物、メタノール (4.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物に、室温攪拌下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にてpH7に調整し、酢酸エチルにて抽出、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、黄色油状の表題化合物 (0.18 g、収率 36%) を得た。MS (APCI-) : 416 (M-H)。

【0347】

実施例30 3-[4-({3-[4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0348】

【化85】



【0349】

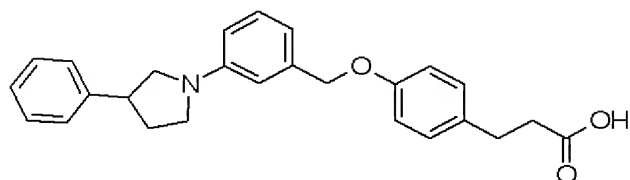
実施例29と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジンから表題化合物を得た。黄色油状物 (収率38%)。MS (APCI-) : 444 (M-H)。

【0350】

実施例31 3-(4-{[3-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0351】

【化86】



【0352】

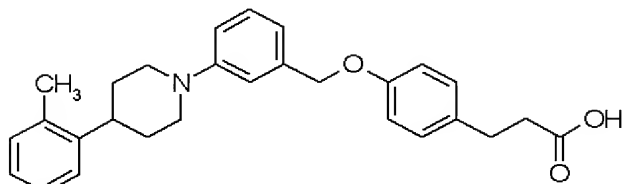
実施例29と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び3-フェニルピロリジンから表題化合物を得た。ページュ色結晶 (収率52%)。MS (APCI-) : 400 (M-H)。

【0353】

実施例32 3-[4-({3-[4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0354】

【化87】



【0355】

実施例29と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル

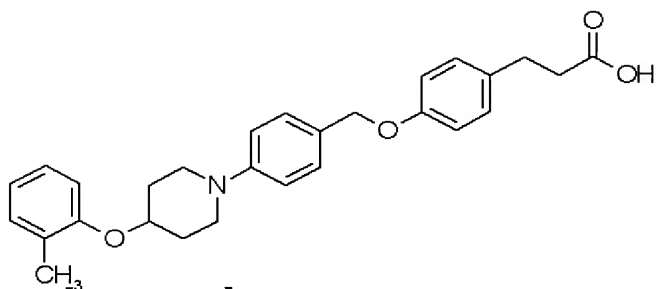
ル及び4-(2-メチルフェニル)ピペリジンから表題化合物を得た。茶色油状物(収率28%)。MS(APCI-)：428(M-H)。

【0356】

実施例33 3-[4-({4-[4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0357】

【化88】



【0358】

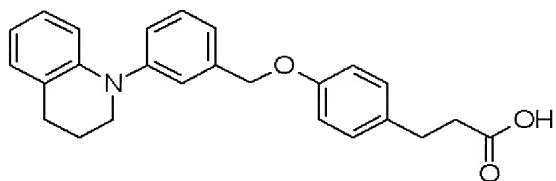
実施例29と同様にして、3-{4-[(4-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び4-(2-メチルフェノキシ)ピペリジンから表題化合物を得た。無色結晶(収率16%)。MS(APCI-)：444(M-H)。

【0359】

実施例34 3-(4-{[3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0360】

【化89】



【0361】

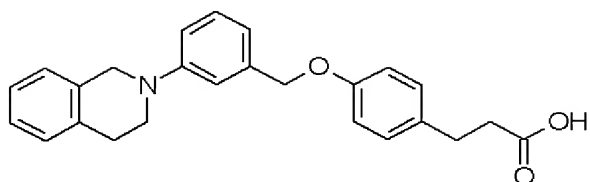
3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル(0.3 g, 0.86 mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(0.17 mL, 1.29 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバリジウム(0)(31 mg, 34 μ mol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(32 mg, 52 μ mol)、炭酸セシウム(0.39 g, 1.2 mmol)及びトルエン(6.0 mL)の混合物を窒素雰囲気下、90℃にて16時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。次いで、得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.7 mL)、メタノール(2.0 mL)及びテトラヒドロフラン(4.0 mL)の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物を酢酸エチル及び1規定塩酸にて分液し、有機層を乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLC(グラジエントサイクルA)にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にてpH7に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、ベージュ色粉末の表題化合物(60 mg、収率18%)を得た。MS(APCI-)：386(M-H)。

【0362】

実施例35 3-(4-{[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0363】

【化 9 0】



【0 3 6 4】

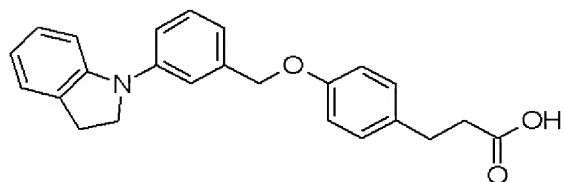
実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから表題化合物を得た。茶色粉末(収率10%)。MS(APCI-)：386(M-H)。

【0 3 6 5】

実施例 3 6 3-(4-{[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0 3 6 6】

【化 9 1】



【0 3 6 7】

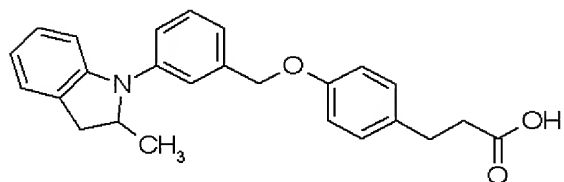
実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及びインドリンから表題化合物を得た。緑色粉末(収率 13%)。MS(APCI-)：372(M-H)。

【0 3 6 8】

実施例 3 7 3-(4-{[3-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0 3 6 9】

【化 9 2】



【0 3 7 0】

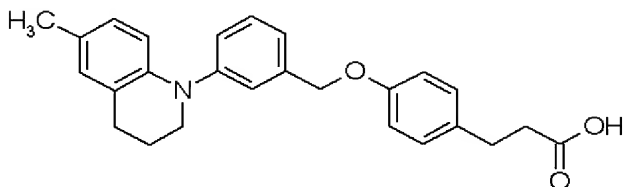
実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び2-メチルインドリンから表題化合物を得た。緑色油状物(収率 10%)。MS(APCI-)：386(M-H)。

【0 3 7 1】

実施例 3 8 3-(4-{[3-(6-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0 3 7 2】

【化 9 3】



【0 3 7 3】

実施例 3 4 と同様にして、3-{4-[(3-プロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物を得た。ページョ色粉末(

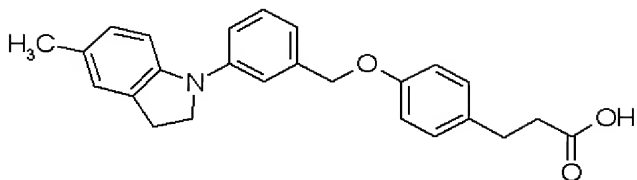
収率15%)。MS (APCI-)： 400 (M-H)。

【0374】

実施例39 3-(4-{[3-(5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0375】

【化94】



【0376】

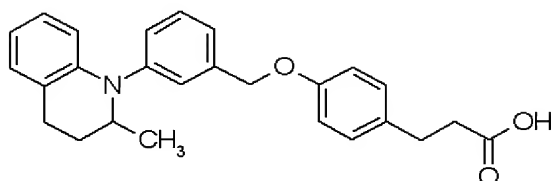
実施例34と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び5-メチルインドリンから表題化合物を得た。ベージュ色粉末(収率29%)。MS (APCI-)： 386 (M-H)。

【0377】

実施例40 3-(4-{[3-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0378】

【化95】



【0379】

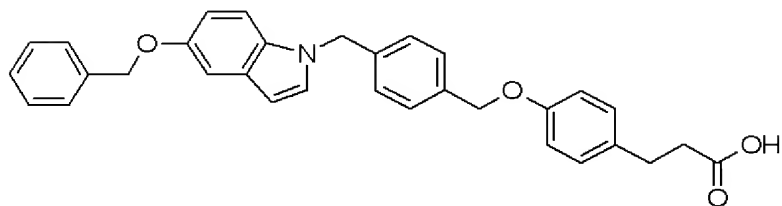
実施例34と同様にして、3-{4-[(3-ブロモベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸メチル及び2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンから表題化合物を得た。ベージュ色粉末(収率13%)。MS (APCI-)： 400 (M-H)。

【0380】

実施例41 3-{4-[(4-{[5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル]オキシ}フェニル}プロパン酸

【0381】

【化96】



【0382】

5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール (0.19 g, 0.86 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (35 mg, 0.86 mmol) を加え、同温にて10分攪拌した。得られた混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.25 g, 0.78 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL)、メタノール (3.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希

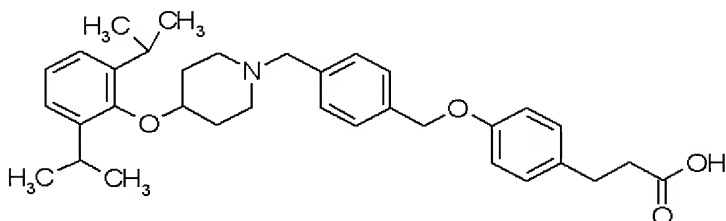
析し、5%硫酸水素カリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2）にて精製し、ベージュ色結晶の表題化合物（200 mg、収率 49%）を得た。MS (APCI-)： 490 (M-H)。

【0383】

実施例 4 2 3-{4-[(4-{[4-(2,6-ジイソプロピルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

【0384】

【化97】



【0385】

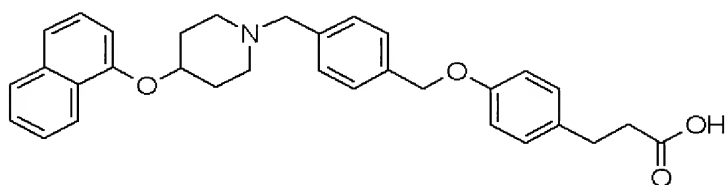
3-[4-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル (0.20 g, 0.52 mmol)、2,6-ジイソプロピルフェノール (0.15 mL, 0.78 mmol)、トリブチルホスフィン (0.20 mL, 0.78 mmol) 及びテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物に、0℃、攪拌下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.20 g, 0.78 mmol) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL)、メタノール (3.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (6.0 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を1 規定塩酸にて中和した後、酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2）にて精製し、無色結晶の表題化合物 (45 mg、収率 16%) を得た。MS (APCI-)： 528 (M-H)。

【0386】

実施例 4 3 3-{4-[(4-{[4-(1-ナフチルオキシ)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

【0387】

【化98】



【0388】

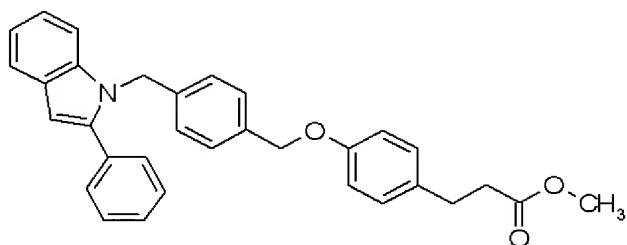
実施例 4 2 と同様にして、3-[4-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル 及び 1-ナフトール から表題化合物を得た。無色結晶 (収率 9%)。MS (APCI-)： 494 (M-H)。

【0389】

実施例 4 4 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル

【0390】

【化 9 9】



【0391】

2-フェニルインドール (0.17 g, 0.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (35 mg, 0.86mmol) を加え、同温にて10分攪拌した。得られた混合物に3-[4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル]プロパン酸メチル (0.25 g, 0.78 mmol) を加えて室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、無色油状の表題化合物 (0.17 g、収率 46%) を得た。

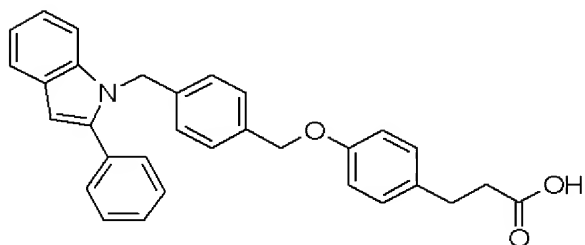
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00-7.20 (7H, m), 7.29-7.47 (7H, m), 7.67 (1H, m).

【0392】

実施例 4 5 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0393】

【化 1 0 0】



【0394】

3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル (0.17g, 0.36 mmol) をメタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (8 mL) の混合溶液に溶解し、室温攪拌下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.71mL) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて順次洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル=4/1より結晶化し、無色結晶の表題化合物 (0.15 g、収率 88%) を得た。MS (APCI-) : 460 (M-H).

【0395】

実施例 4 6 3-[2-フルオロ-4-({4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0396】

O=C(O)CCc1cc(F)cc(OCc2ccc(CN3Cc4ccccc4c5ccccc35)c2)c1

【 0 3 9 8 】

【 0 3 9 9 】

CC1=Cc2ccccc2N1Cc3ccc(cc3)COc4ccc(cc4)CCC(=O)O

【 0 4 0 1 】

【 0 4 0 2 】

CC1=Cc2ccccc2N1Cc3ccc(cc3)COc4ccc(cc4F)CCC(=O)O

【 0 4 0 3 】

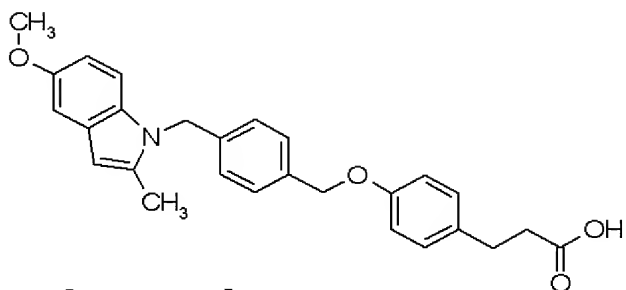
実施例 4 6 と同様にして、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル及び{4-[(2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。無色結晶(収率90%)。MS(APCI-)：416(M-H)。

【0404】

実施例 4 9 3-[4-({4-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0405】

【化104】



【0406】

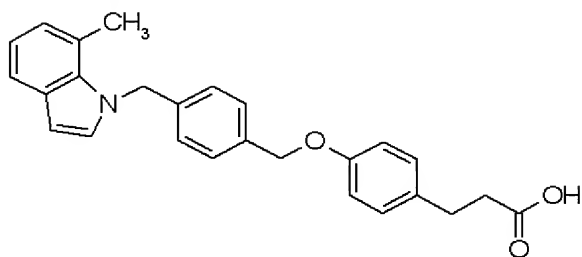
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び5-メトキシ-2-メチル-1H-インドールから表題化合物を得た。ベージュ色結晶(収率50%)。MS(APCI-)：428(M-H)。

【0407】

実施例 5 0 3-[4-({4-[(7-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0408】

【化105】



【0409】

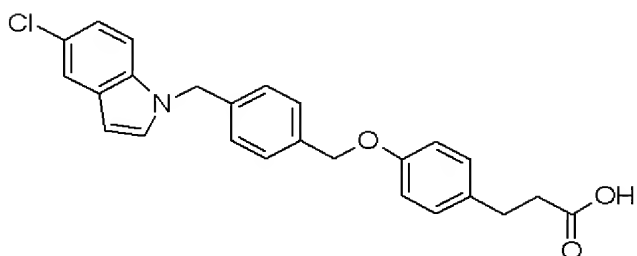
実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び7-メチル-1H-インドールから表題化合物を得た。無色結晶(収率56%)。MS(APCI-)：398(M-H)。

【0410】

実施例 5 1 3-[4-({4-[(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0411】

【化106】



【0412】

実施例 4 1 と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパ

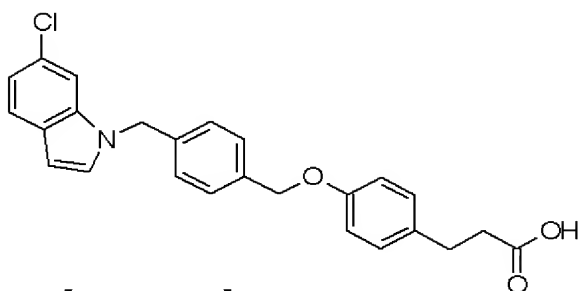
ン酸メチル及び5-クロロ-1H-インドールから表題化合物を得た。無色結晶(収率71%)。MS (APCI-)：418(M-H)，420。

【0413】

実施例52 3-[4-({4-[(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0414】

【化107】



【0415】

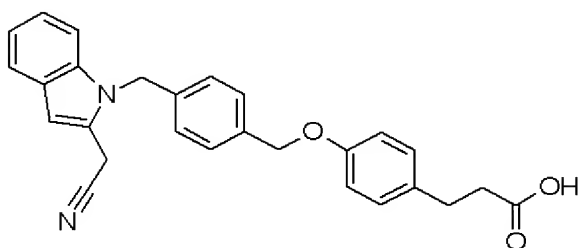
実施例41と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び6-クロロ-1H-インドールから表題化合物を得た。無色結晶(収率81%)。MS (APCI-)：418(M-H)，420。

【0416】

実施例53 3-{4-[4-({2-(シアノメチル)-1H-インドール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル}プロパン酸

【0417】

【化108】



【0418】

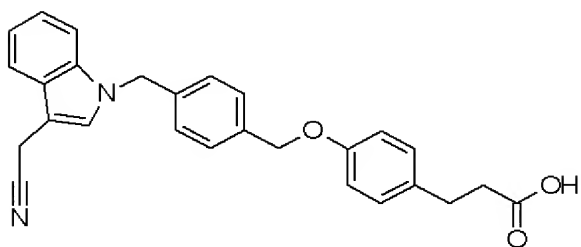
実施例41と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び1H-インドール-2-イルアセトニトリルから表題化合物を得た。黄色結晶(収率8%)。MS (APCI-)：423(M-H)。

【0419】

実施例54 3-{4-[4-({3-(シアノメチル)-1H-インドール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル}プロパン酸

【0420】

【化109】



【0421】

実施例41と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び1H-インドール-3-イルアセトニトリルから表題化合物を得た。ベージュ色

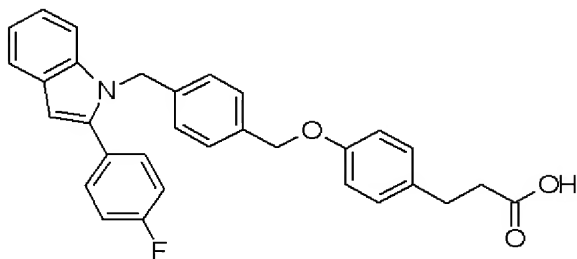
結晶 (収率64%)。MS (APCI-) : 423 (M-H)。

【0422】

実施例55 3-{4-[(4-{[2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

【0423】

【化110】



【0424】

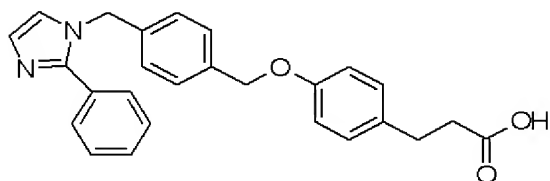
実施例41と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドールから表題化合物を得た。無色結晶 (収率29%)。MS (APCI-) : 478 (M-H)。

【0425】

実施例56 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0426】

【化111】



【0427】

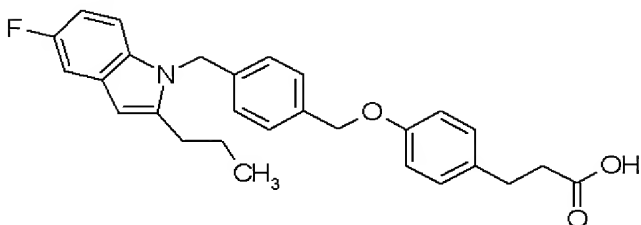
実施例41と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び2-フェニル-1H-イミダゾールから表題化合物を得た。無色結晶 (収率71%)。MS (APCI-) : 411 (M-H)。

【0428】

実施例57 3-[4-({4-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0429】

【化112】



【0430】

5-フルオロ-2-プロピル-1H-インドール (0.17 g, 0.98 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6.2 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (39 mg, 0.98 mmol) を加え、同温にて10分攪拌した。得られた混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.31 g, 0.98 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.15 g, 0.98 mmol) を加えて室温で17時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL)、メタノー

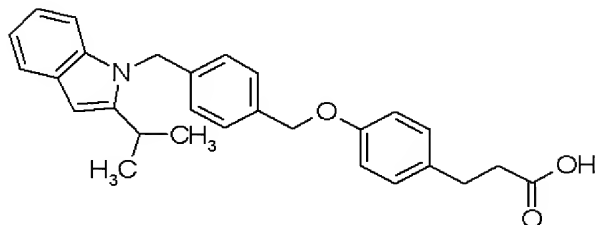
ル (5.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLC (グラジエントサイクルA) にて精製し、目的画分を集め濃縮した。残留物に水を加え、飽和重曹水にてpH7に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、無色結晶の表題化合物 (0.13 g、収率 31%) を得た。MS (APCI-) : 444 (M-H)。

【0431】

実施例58 3-[4-({4-[(2-イソプロピル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0432】

【化113】



【0433】

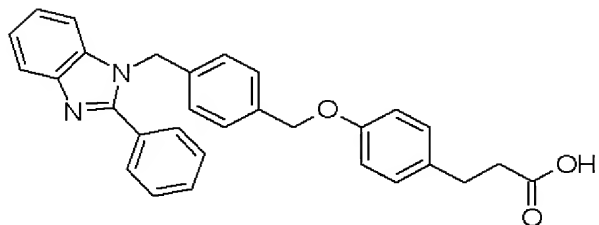
実施例57と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び2-イソプロピル-1H-インドール (J. Med. Chem. 1996, 39, 892-903.) から表題化合物を得た。無色結晶 (収率 20%)。MS (APCI-) : 426 (M-H)。

【0434】

実施例59 3-[4-({4-[(2-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0435】

【化114】



【0436】

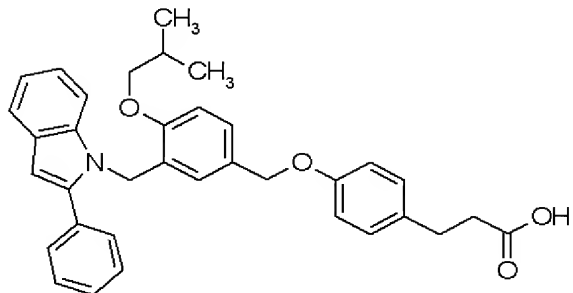
実施例57と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び2-フェニル-1H-ベンズイミダゾールから表題化合物を得た。無色結晶 (収率67%)。MS (APCI-) : 461 (M-H)。

【0437】

実施例60 3-[4-({4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0438】

【化115】



【0439】

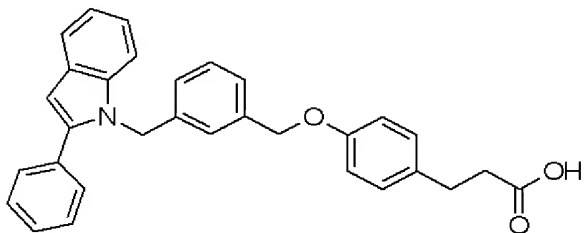
実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び{4-イソブトキシ-3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。無色結晶(収率62%)。MS(APCI-)：532(M-H)。

【0440】

実施例 6 1 3-[4-({3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0441】

【化116】



【0442】

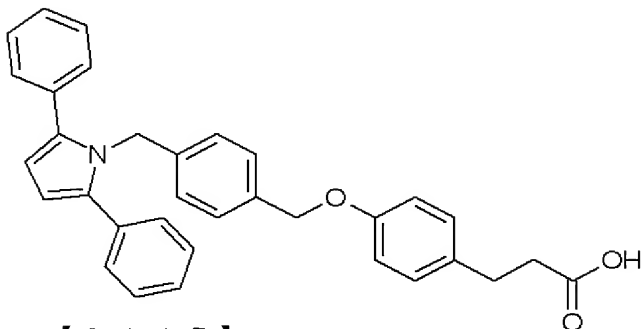
実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び{3-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。無色粉末(収率69%)。MS(APCI-)：460(M-H)。

【0443】

実施例 6 2 3-[4-({4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0444】

【化117】



【0445】

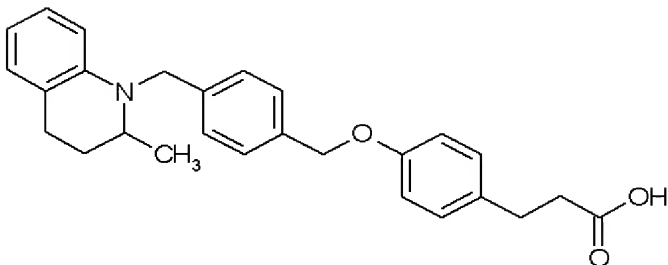
実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び{4-[(2,5-ジフェニル-1H-ピロール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。無色結晶(収率56%)。MS(APCI-)：486(M-H)。

【0446】

実施例 6 3 3-[4-({4-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0447】

【化118】



【0448】

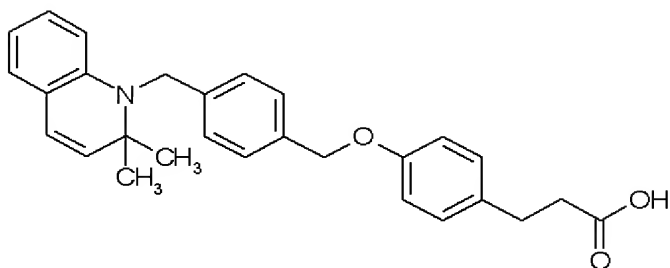
2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.19 mL, 1.32 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 溶液に、0℃、攪拌下、60%水素化ナトリウム (53 mg, 1.32mmol) を加え、同温にて10分攪拌した。得られた混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.35 g, 1.10 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.20 g, 1.32 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。次いで、得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL)、メタノール (4.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (8.0 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にてpH7に調整した後、酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1～ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製し、ベージュ色結晶の表題化合物 (0.21 g、収率 47%) を得た。MS(APCI-)：414 (M-H)。

【0449】

実施例64 3-[4-({4-[(2,2-ジメチルキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0450】

【化119】



【0451】

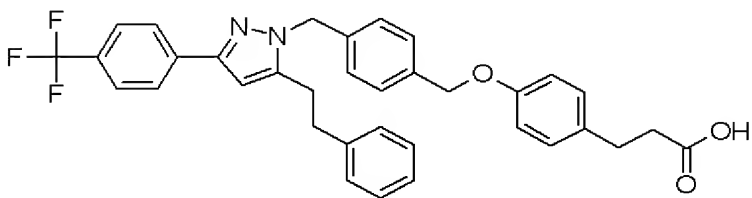
実施例63と同様にして、3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル及び2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロキノリン (J. Med. Chem. 1998, 41, 623-639) から表題化合物を得た。無色結晶 (収率 38%)。MS(APCI-)：426 (M-H)。

【0452】

実施例65 3-(4-{[4-({5-(2-フェニルエチル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0453】

【化120】



【0454】

3-(2-フェニルエチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール (350mg)、水素化ナトリウム (40mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318mg) を室温に加え、室温でさらに1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を PresepDehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (容積比で1:19から1:1までグラジエント) で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (5mL) -テト

ラヒドロフラン (5mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2mL)を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、1規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株)製) を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物 (550 mg、収率 75%) を無色結晶として得た。

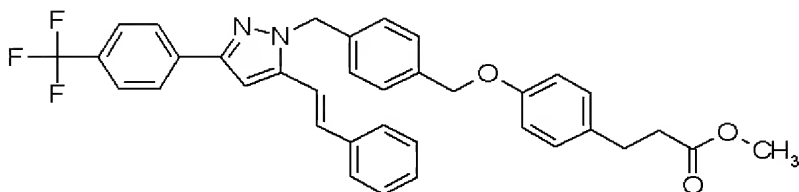
MS: m/z 585 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.58-2.67 (2H, m), 2.80-2.94 (6H, m), 5.00 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.9Hz), 7.06-7.14 (6H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.36 (2H, d, J=8.3Hz), 7.63 (2H, d, J=8.1Hz), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz).

【0455】

実施例 66 3-(4-{[4-({5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル

【0456】

【化121】



【0457】

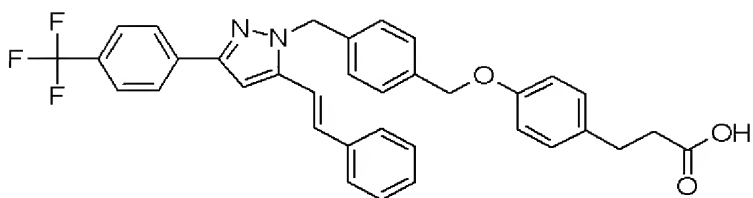
3-[(E)-2-フェニルビニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール (330mg)、水素化ナトリウム (40mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (5mL) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318mg) を室温に加え、室温でさらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株)製)を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン(容積比で1:19から1:1までグラジエント)で展開することにより、表題化合物 (343mg、収率 57%) を黄色油状物として得た。MS: m/z 597 (M+H).

【0458】

実施例 67 3-(4-{[4-({5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸

【0459】

【化122】



【0460】

3-(4-{[4-({5-[(E)-2-フェニルビニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (250mg) をメタノール (5mL) - テトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、1規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株)製)を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物 (220mg、収率 90%) を無色結晶として得た。

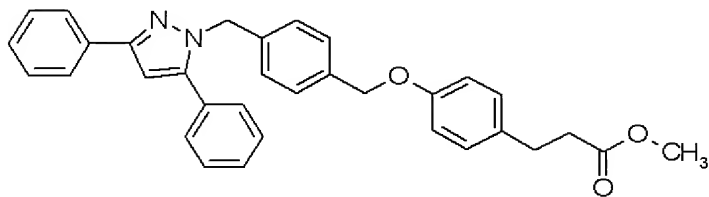
MS: m/z 583 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 5.00 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.5Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.46 (10H, m), 7.64 (2H, d, J=7.4Hz), 7.77 (2H, d, J=8.2Hz), 8.05 (2H, d, J=8.0Hz), 12.05 (1H, s).

【0461】

実施例 6 8 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル

【0462】

【化123】



【0463】

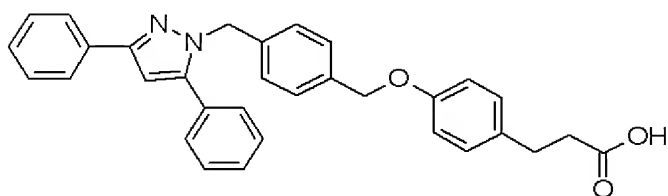
実施例 6 6 と同様にして、3,5-ジフェニル-1H-ピラゾールと3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチルから収率93%で表題化合物を合成した。黄色油状物。MS:m/z 503 (M+H)。

【0464】

実施例 6 9 3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0465】

【化124】



【0466】

実施例 6 7 と同様にして、3-[4-({4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチルから収率79%で表題化合物を合成した。無色結晶。

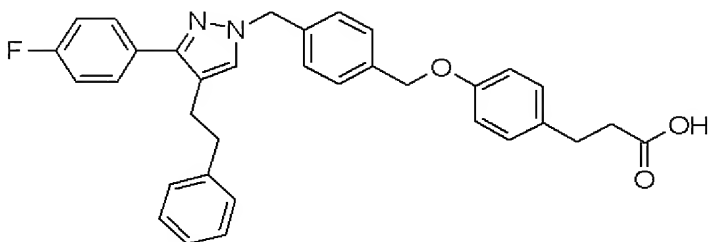
MS: m/z 489 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.64 (2H, t, J=7.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 4.99 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.30-7.45 (10H, m), 7.84-7.90 (2H, m).

【0467】

実施例 7 0 3-{4-[(4-{[3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸

【0468】

【化125】



【0469】

3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (190mg)、水素化ナトリウム (40mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (5mL) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 3-(4-{[4-(クロロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318 mg) を室温に加え、室温でさらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を PresepDehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

。酢酸エチルーヘキサン（容積比で1：19から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物を得た。この油状物をN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）に溶解し、臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム（660mg）および炭酸カリウム（276mg）を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物をテトラヒドロフラン（20mL）—メタノール（20mL）に溶解し、酸化白金（50mg）を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温で2時間かき混ぜた。白金触媒を濾別し、濾液を濃縮して、残留物をHPLC（グラジエントサイクルA）で精製して無色油状物を得た。この無色油状物をメタノール（5mL）—テトラヒドロフラン（5mL）に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（2mL）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、1規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresepDehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して表題化合物（86mg、収率16%）を無色油状物として得た。

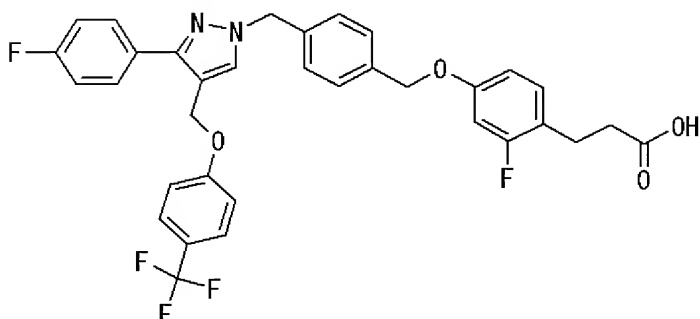
MS: m/z 535 (M+H). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (2H, t, J=7.6Hz), 2.76-2.95 (6H, m), 5.05 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03-7.26 (12H, m), 7.41-7.53 (4H, m)

【0470】

実施例71 3-[2-フルオロ-4-({4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0471】

【化126】



【0472】

3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（190mg）、水素化ナトリウム（40mg）およびN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に4-(ブロモメチル)安息香酸メチル（230mg）を室温に加え、室温でさらに1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresepDehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン（容積比で1：19から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール（10mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（40mg）を室温に加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresepDehydration tube（和光純薬（株）製）を用いて乾燥後、濃縮して黄色油状物を得た。この黄色油状物に4-(トリフルオロメチル)フェノール（108mg）、トリフェニルホスフィン（262mg）およびトルエン（10mL）を加え、アゾジカルボン酸ジエチル（40%トルエン溶液、0.5 mL）を室温に加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン（容積比で1：19から1：1までグラジエント）で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物を、テトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、水素化リチウムアルミニウム（40mg）を0℃に加え、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物（350mg）を加え、室温に戻して1時間かき混ぜた後、ろ過により不溶物を除いた。有機層を濃縮して、得られた残留物に、3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エ

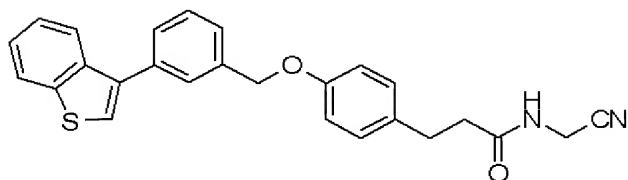
チル (100mg)、トリフェニルホスフィン (130mg) およびジクロロメタン (3mL) を加え、アジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.3mL) を室温で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン (容積比で1:19から1:1までグラジエント) で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をエタノール (5mL) - テトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を PresepDehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物を HPLC (グラジエントサイクル A) で精製して表題化合物 (86mg、収率14%) を無色油状物として得た。MS: m/z 623 (M+H).

【0473】

実施例 7 2 3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)-N-(シアノメチル)プロパンアミド

【0474】

【化127】



【0475】

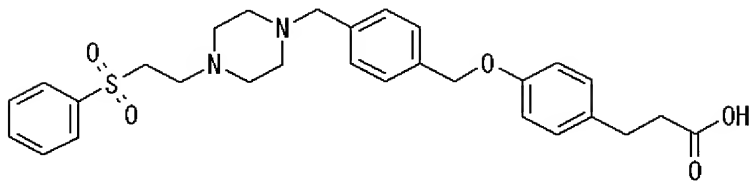
3-(4-{[3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)ベンジル]オキシ}フェニル)プロパン酸 (0.20g, 0.51mmol)、アミノアセトニトリル硫酸塩 (65mg, 0.62mmol)、トリエチルアミン (0.17mL, 1.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (91mg, 0.67mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.13g, 0.68mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (15mL) を室温で18時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、重曹水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた淡黄色油状物をジエチルエーテルから結晶化し、表題化合物 (142mg) を無色針状晶として得た。収率33%。MS: m/z 427 (MH⁺)。

【0476】

実施例 7 3 3-(4-((4-((4-(2-(フェニルスルホニル)エチル)-1-ピペラジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0477】

【化128】



【0478】

3-(4-((4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル (50 mg, 0.16mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、1-(2-ベンゼンスルホニルエチル)-ピペラジン二塩酸塩 (62mg, 0.19 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 懸濁液および炭酸カリウム (80 mg, 0.58 mmol) を加えて70℃で66時間攪拌した。反応液に水 (2mL) を加え、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.32 mL, 0.32 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酸性とした後、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物 (51.5 mg, 63%) を得た。MS (ESI+, m/e) 523 (M+1)。

【0479】

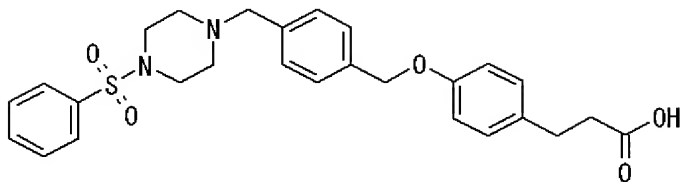
実施例 7 4 ~ 8 7 は実施例 7 3 と同様の方法で合成した。

【 0 4 8 0 】

実施例 7 4 3-(4-((4-((4-(フェニルスルホニル)-1-ピペラジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 8 1 】

【 化 1 2 9 】



【 0 4 8 2 】

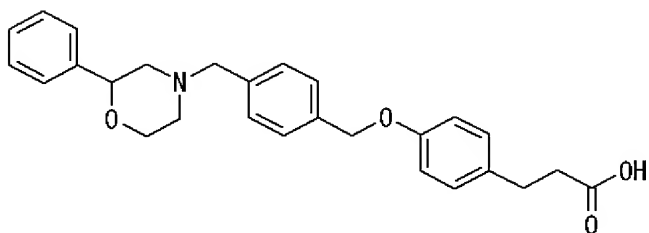
収率：75%。MS (ESI+, m/e) 495 (M+1)。

【 0 4 8 3 】

実施例 7 5 3-(4-((4-((2-フェニル-4-モルホリニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 8 4 】

【 化 1 3 0 】



【 0 4 8 5 】

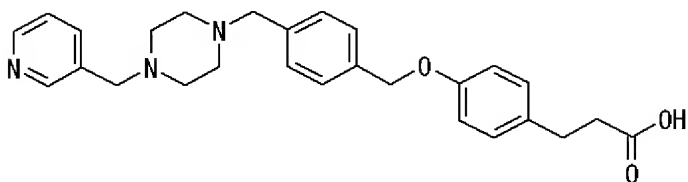
収率：82%。MS (ESI+, m/e) 432 (M+1)。

【 0 4 8 6 】

実施例 7 6 3-(4-((4-((4-(3-ピリジルメチル)-1-ピペラジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 8 7 】

【 化 1 3 1 】



【 0 4 8 8 】

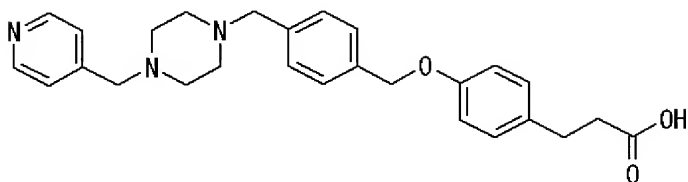
収率：67%。MS (ESI+, m/e) 446 (M+1)。

【 0 4 8 9 】

実施例 7 7 3-(4-((4-((4-(4-ピリジルメチル)-1-ピペラジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 9 0 】

【 化 1 3 2 】



【 0 4 9 1 】

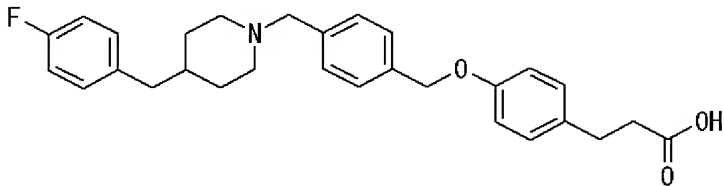
收率：63%。MS (ESI+, m/e) 446 (M+1)。

【 0 4 9 2 】

実施例 78 3-(4-((4-((4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 9 3 】

【化 1 3 3】



【 0 4 9 4 】

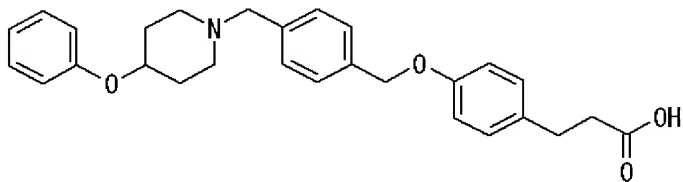
收率：75%。MS (ESI+, m/e) 462 (M+1)。

【 0 4 9 5 】

実施例 79 3-(4-((4-((4-フェノキシ-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 9 6 】

【化 1 3 4】



【 0 4 9 7 】

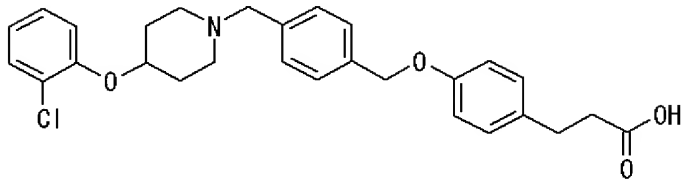
收率：68%。MS (ESI+, m/e) 446 (M+1)。

【 0 4 9 8 】

実施例 80 3-(4-((4-((4-(2-クロロフェノキシ)-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 4 9 9 】

【化 1 3 5】



【 0 5 0 0 】

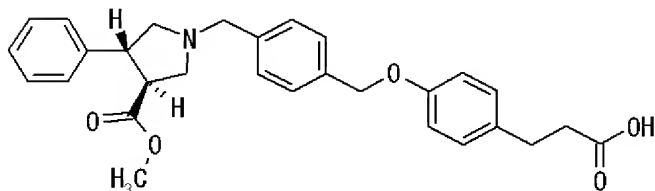
收率：84%。MS (ESI+, m/e) 480 (M+1)。

【 0 5 0 1 】

実施例 8 1 3-(4-((4-(((3S, 4R)-3-(メトキシカルボニル)-4-フェニル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【 0 5 0 2 】

【化 1 3 6】



【 0 5 0 3 】

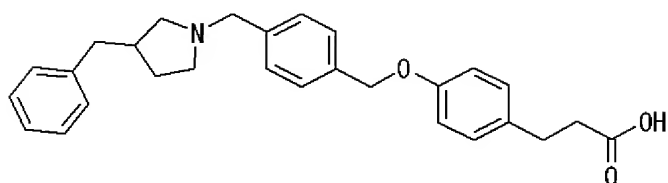
收率：82%。MS (ESI+, m/e) 460 (M+1)。

【0504】

実施例 82 3-(4-((4-((3-ベンジル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0505】

【化137】



【0506】

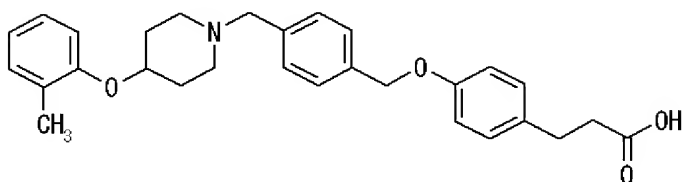
収率：85%。MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)。

【0507】

実施例 83 3-(4-((4-((4-(2-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0508】

【化138】



【0509】

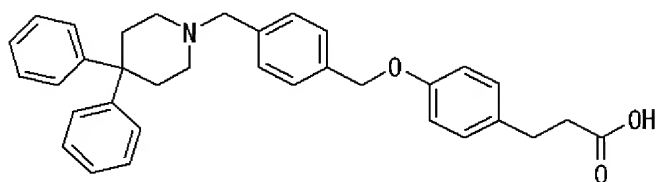
収率：83%。MS (ESI+, m/e) 460 (M+1)。

【0510】

実施例 84 3-(4-((4-((4,4-ジフェニル-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0511】

【化139】



【0512】

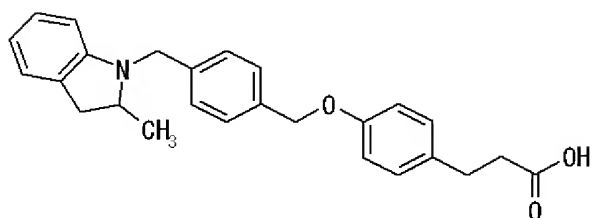
収率：76%。MS (ESI+, m/e) 506 (M+1)。

【0513】

実施例 85 3-(4-((4-((2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0514】

【化140】



【0515】

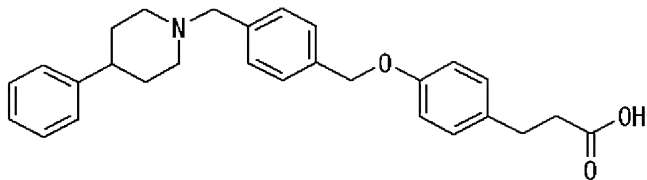
収率：14%。MS (ESI+, m/e) 402 (M+1)。

【0516】

実施例 86 3-(4-((4-((4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0517】

【化141】



【0518】

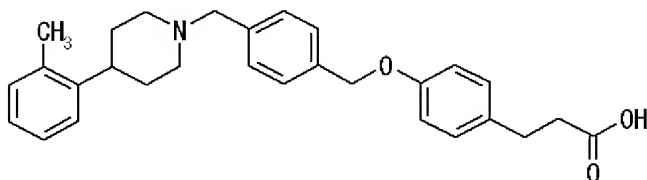
収率：76%。MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)。

【0519】

実施例 87 3-(4-((4-((4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【0520】

【化142】



【0521】

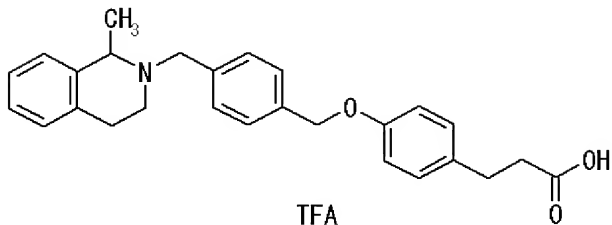
収率：62%。MS (ESI+, m/e) 444 (M+1)。

【0522】

実施例 88 3-(4-((4-((1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0523】

【化143】



【0524】

3-(4-((4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸メチル (50 mg, 0.16 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (35 mg, 0.19 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液および炭酸カリウム (33 mg, 0.24 mmol) を加えて 70℃ で 66 時間攪拌した。反応液に水 (2 mL) を加え、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。

得られた生成物をメタノール (2 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.32 mL, 0.32 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。有機層を GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC (グラジエントサイクル B) で精製することにより、表題化合物 (47.5 mg, 57%) を得た。MS (ESI+, m/e) 416 (M+1)。

【0525】

実施例 89 ~ 110 は実施例 88 と同様の方法で合成した。

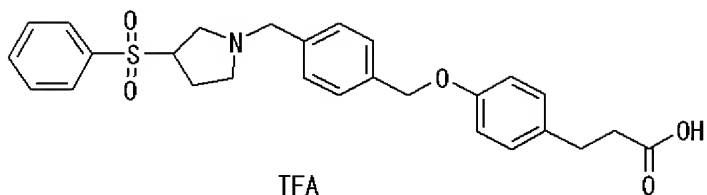
【0526】

実施例 89 3-(4-((4-((3-(フェニルスルホニル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オ

キシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0527】

【化144】



【0528】

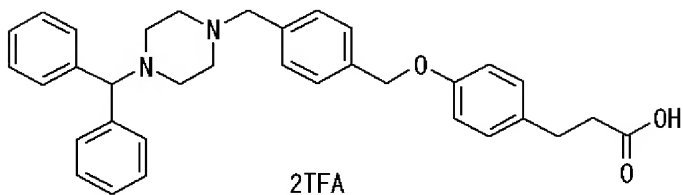
収率：30%。MS (ESI+, m/e) 480 (M+1)。

【0529】

実施例90 3-(4-((4-((4-benzyl-1-piperidinyl)methyl)benzyl)oxy)phenyl)propanoic acid 2トリフルオロ酢酸塩

【0530】

【化145】



【0531】

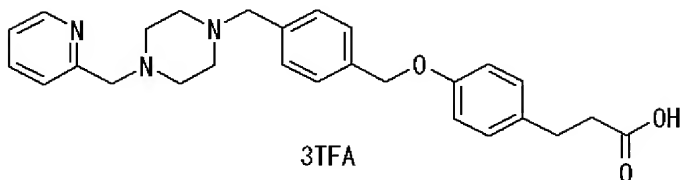
収率：51%。MS (ESI+, m/e) 521 (M+1)。

【0532】

実施例91 3-(4-((4-((4-(2-pyridylmethyl)-1-piperidinyl)methyl)benzyl)oxy)phenyl)propanoic acid 3トリフルオロ酢酸塩

【0533】

【化146】



【0534】

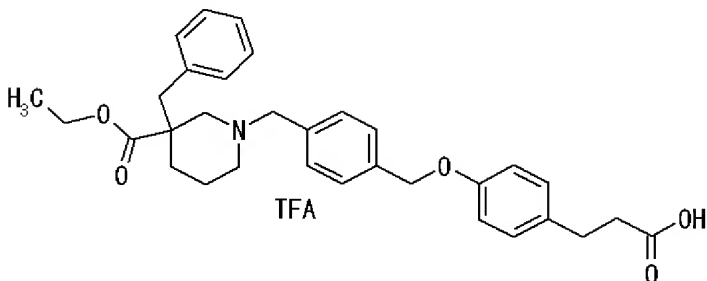
収率：42%。MS (ESI+, m/e) 446 (M+1)。

【0535】

実施例92 3-(4-((4-((3-benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-1-piperidinyl)methyl)benzyl)oxy)phenyl)propanoic acid トリフルオロ酢酸塩

【0536】

【化147】



【0537】

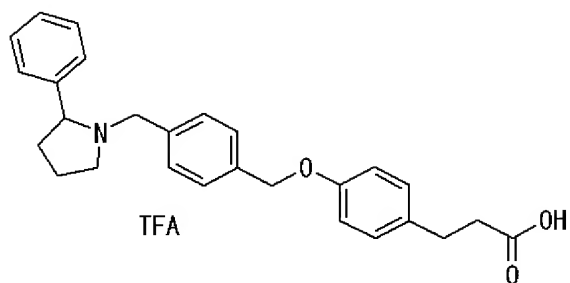
収率：72%。MS (ESI+, m/e) 516 (M+1)。

【0538】

実施例93 3-(4-((4-((2-フェニル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0539】

【化148】



【0540】

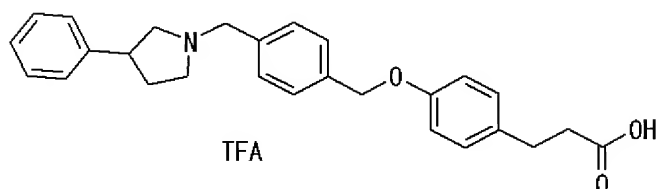
収率：76%。MS (ESI+, m/e) 416 (M+1)。

【0541】

実施例94 3-(4-((4-((3-フェニル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0542】

【化149】



【0543】

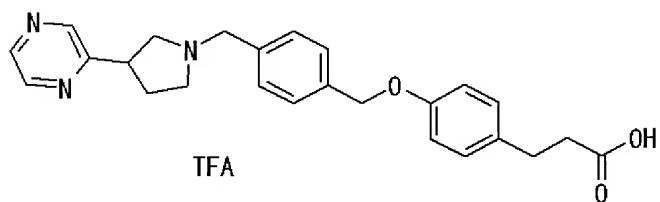
収率：43%。MS (ESI+, m/e) 416 (M+1)。

【0544】

実施例95 3-(4-((4-((3-(2-ピラジニル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0545】

【化150】



【0546】

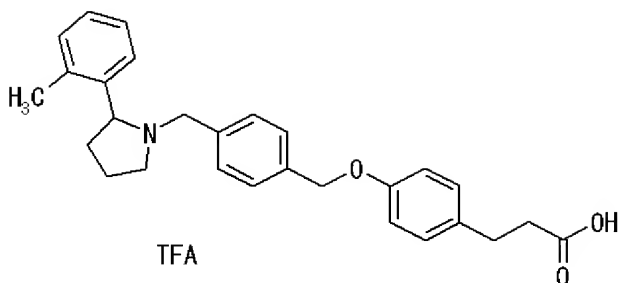
収率：20%。MS (ESI+, m/e) 418 (M+1)。

【0547】

実施例96 3-(4-((4-((2-(2-メチルフェニル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0548】

【化 1 5 1】



【 0 5 4 9 】

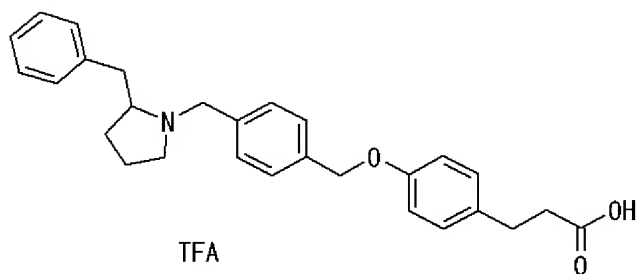
収率：74%。MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)。

【 0 5 5 0 】

実施例 9 7 3-(4-((4-((2-ベンジル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 5 1 】

【化 1 5 2】



【 0 5 5 2 】

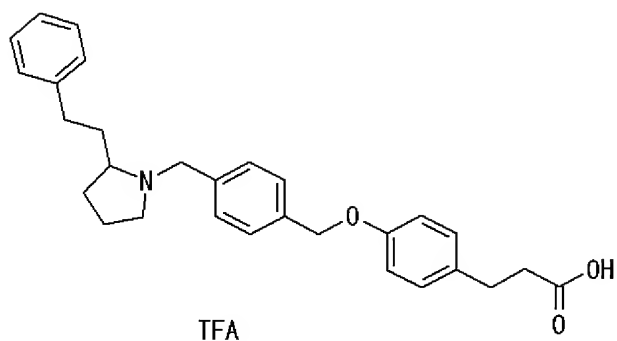
収率：59%。MS (ESI+, m/e) 430 (M+1)。

【 0 5 5 3 】

実施例 9 8 3-(4-((4-((2-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 5 4 】

【化 1 5 3】



【 0 5 5 5 】

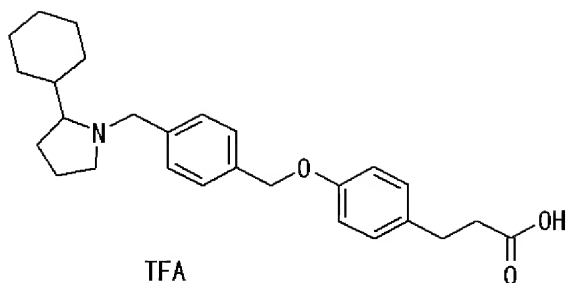
収率：75%。MS (ESI+, m/e) 444 (M+1)。

【 0 5 5 6 】

実施例 9 9 3-(4-((4-((2-シクロヘキシル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 5 7 】

【化 1 5 4】



【0 5 5 8】

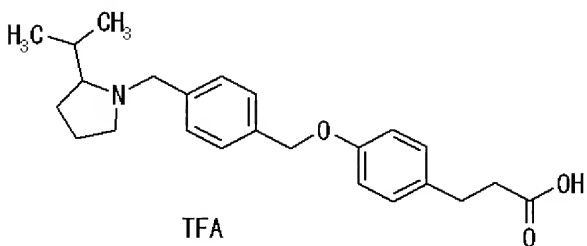
収率：47%。MS (ESI+, m/e) 422 (M+1)。

【0 5 5 9】

実施例 1 0 0 3-(4-((4-((2-イソプロピル-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0 5 6 0】

【化 1 5 5】



【0 5 6 1】

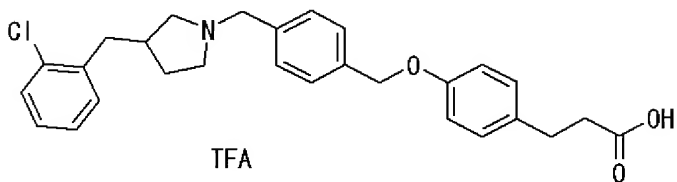
収率：32%。MS (ESI+, m/e) 382 (M+1)。

【0 5 6 2】

実施例 1 0 1 3-(4-((4-((3-(2-クロロベンジル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0 5 6 3】

【化 1 5 6】



【0 5 6 4】

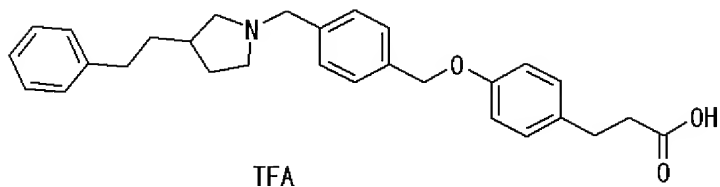
収率：44%。MS (ESI+, m/e) 464 (M+1)。

【0 5 6 5】

実施例 1 0 2 3-(4-((4-((3-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0 5 6 6】

【化 1 5 7】



【0 5 6 7】

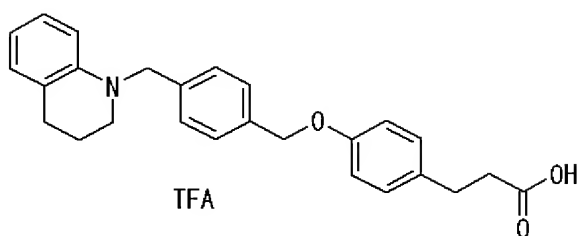
収率：41%。MS (ESI+, m/e) 444 (M+1)。

【0568】

実施例103 3-(4-((4-((3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0569】

【化158】



【0570】

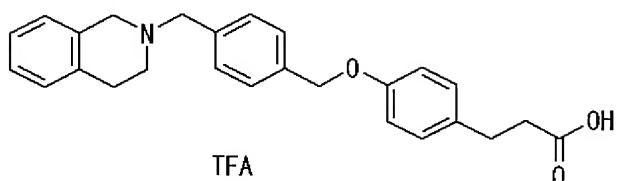
収率：31%。MS (ESI+, m/e) 402 (M+1)。

【0571】

実施例104 3-(4-((4-((3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0572】

【化159】



【0573】

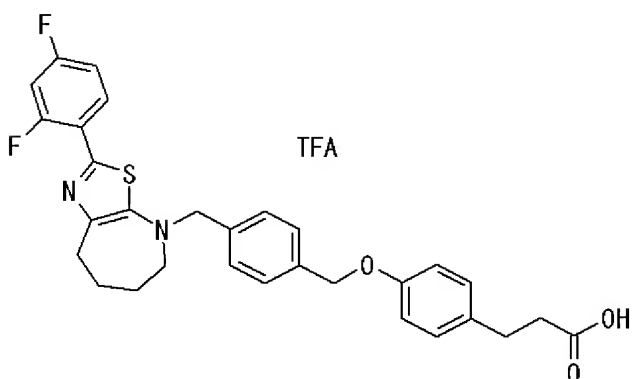
収率：69%。MS (ESI+, m/e) 402 (M+1)。

【0574】

実施例105 3-(4-((4-((2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0575】

【化160】



【0576】

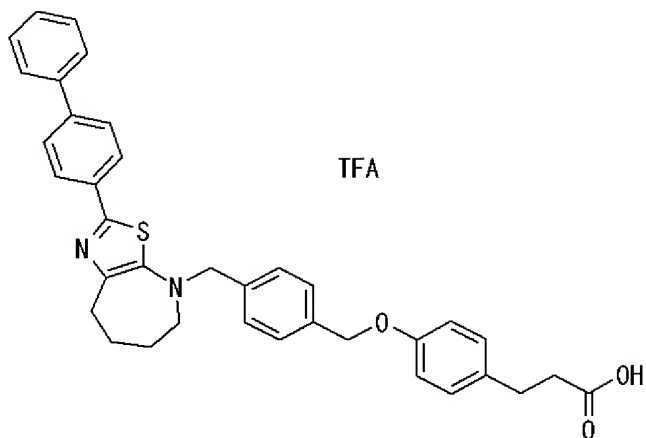
収率：3%。MS (ESI+, m/e) 535 (M+1)。

【0577】

実施例106 3-(4-((4-((2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【0578】

【化 1 6 1】



【 0 5 7 9 】

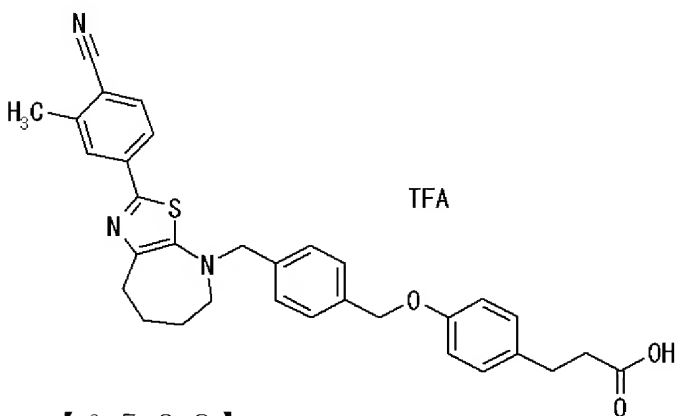
収率：1%。MS (ESI+, m/e) 575 (M+1)。

【 0 5 8 0 】

実施例 1 0 7 3-(4-((4-((2-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 8 1 】

【化 1 6 2】



【 0 5 8 2 】

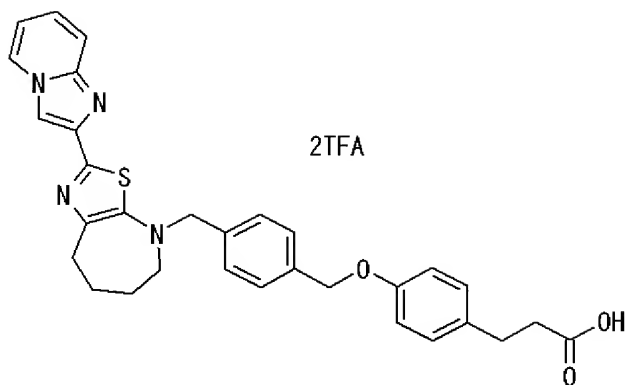
収率：2%。MS (ESI+, m/e) 538 (M+1)。

【 0 5 8 3 】

実施例 1 0 8 3-(4-((4-((2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-4-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸2トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 8 4 】

【化 1 6 3】



【 0 5 8 5 】

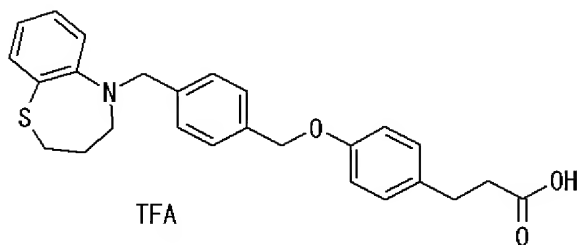
収率：3%。MS (ESI+, m/e) 539 (M+1)。

【 0 5 8 6 】

実施例 1 0 9 3-(4-((4-((3,4-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-5(2H)-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 8 7 】

【化 1 6 4】



【 0 5 8 8 】

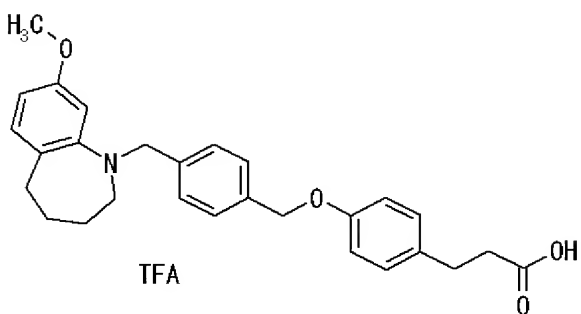
収率：28%。MS (ESI+, m/e) 434 (M+1)。

【 0 5 8 9 】

実施例 1 1 0 3-(4-((4-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1(1H)-ベンゾアゼピン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【 0 5 9 0 】

【化 1 6 5】



【 0 5 9 1 】

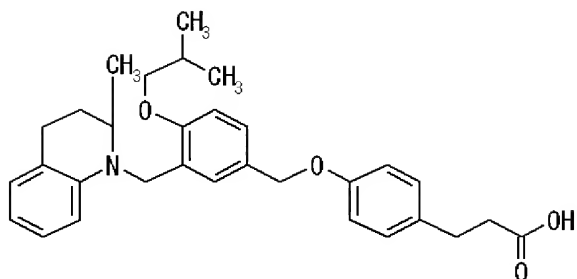
収率：30%。MS (ESI+, m/e) 446 (M+1)。

【 0 5 9 2 】

実施例 1 1 1 3-[4-({4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【 0 5 9 3 】

【化 1 6 6】



【0 5 9 4】

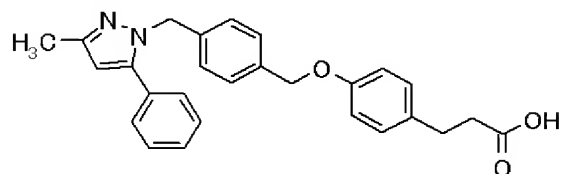
実施例 4 6 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル及び{4-イソブトキシ-3-[(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物を得た。無色結晶(収率59%)。MS(APCI-)：486(M-H)。

【0 5 9 5】

実施例 1 1 2 3-[4-({4-[(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0 5 9 6】

【化 1 6 7】



【0 5 9 7】

{4-[(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール(139 mg, 0.5 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル(90 mg, 0.5 mmol)、トリフェニルホスフィン(262mg, 1.0 mmol)及びジクロロメタン(3 mL)の混合物に、室温で攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、435 mg、1.0mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン(容積比で1：19から2：1までグラジエント)で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール(3 mL)－テトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、室温で1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をPresepDehydration tube(和光純薬(株)製)を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン(容積比で1：9から4：1までグラジエント)で展開し、表題化合物(90mg、収率42%、2工程)を無色結晶として得た。

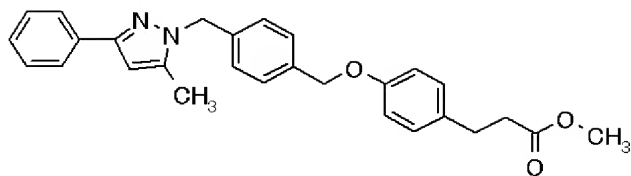
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(3H, s), 2.62(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.89(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.98(2H, s), 5.31(2H, s), 6.15(1H, s), 6.86(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28-7.35(4H, m), 7.35-7.41(3H, m)。

【0 5 9 8】

実施例 1 1 3 3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル

【0 5 9 9】

【化 1 6 8】



【0 6 0 0】

{4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノール (278 mg, 1.0 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル (180 mg, 1.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (393mg, 1.5 mmol) 及びジクロロメタン (5 mL) の混合物に、室温で攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、650 mg、1.5mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (容積比で1:19から2:1までグラジエント) で展開することにより、表題化合物 (263mg、収率90%) を黄色油状物として得た。

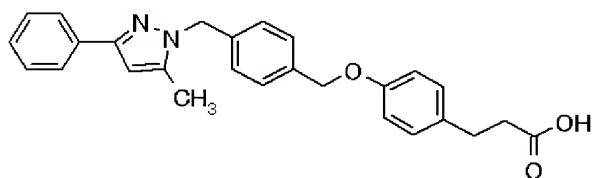
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.07-7.20 (4H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34-7.44 (4H, m), 7.80 (2H, d).

【0 6 0 1】

実施例 1 1 4 3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0 6 0 2】

【化 1 6 9】



【0 6 0 3】

3-[4-({4-[(5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル (220mg、0.5mmol) をメタノール (3mL) - テトラヒドロフラン (3mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-ヘキサン (容積比で1:9 から4:1までグラジエント) で展開し、表題化合物 (155mg、収率73%) を無色結晶として得た。

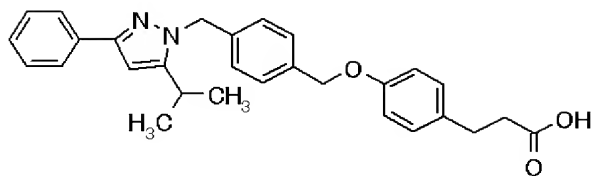
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07-7.18 (4H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.76-7.83 (2H, m).

【0 6 0 4】

実施例 1 1 5 3-[4-({4-[(5-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0 6 0 5】

【化 1 7 0】



【0 6 0 6】

3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール (186mg、1.0mmol)、水素化ナトリウム (60%、油性、40mg、1.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (5mL) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 3-(4-{{4-((クロロメチル)ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (318mg) を室温に加え、室温でさらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン (容積比で 1:19 から 1:1 までグラジエント) で展開することにより、黄色油状物を得た。この黄色油状物をメタノール (3mL) - テトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Presep Dehydration tube (和光純薬 (株) 製) を用いて乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルーヘキサン (容積比で 1:9 から 4:1 までグラジエント) で展開し、表題化合物 (254mg、収率 56%、2 工程) を無色油状物として得た。

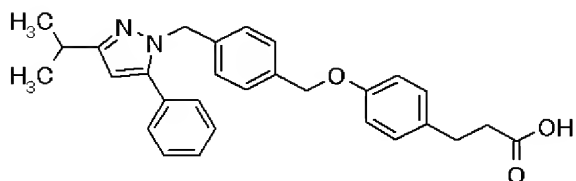
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J=7.0Hz), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5Hz), 5.00 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.79-7.84 (2H, m).

【0 6 0 7】

実施例 1 1 6 3-[4-({4-[(3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸

【0 6 0 8】

【化 1 7 1】



【0 6 0 9】

実施例 1 1 2 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび {4-[(3-イソプロピル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メタノールから表題化合物 (153mg、収率 73%、2 工程) を合成した。

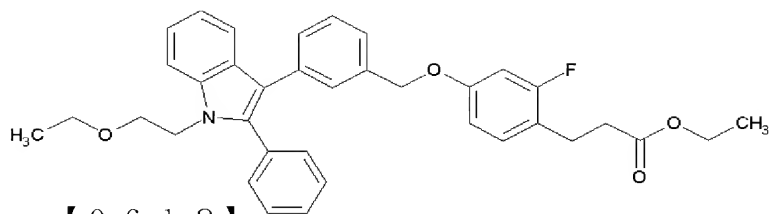
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J=7.0Hz), 2.63 (2H, t, J=7.7Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 2.99-3.10 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.40 (7H, m).

【0 6 1 0】

実施例 1 1 7 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドル-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチル

【0 6 1 1】

【化 1 7 2】



【0 6 1 2】

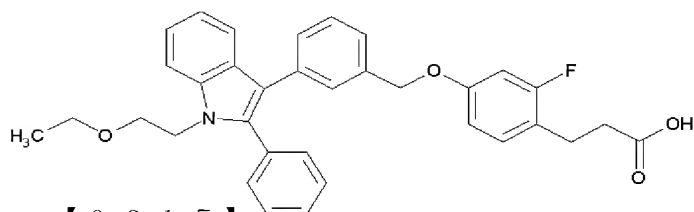
実施例 1 と同様にして、3-(4-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルおよび {3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェニル}メタノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率85%。MS: m/z 566 (MH^+)。

【0 6 1 3】

実施例 1 1 8 3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸

【0 6 1 4】

【化 1 7 3】



【0 6 1 5】

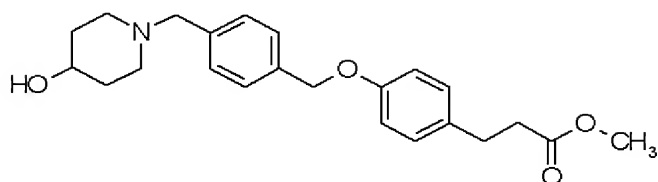
実施例 2 と同様にして、3-[4-({3-[1-(2-エトキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]ベンジル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン酸エチルから表題化合物を無色針状晶として得た。収率85% (ヘプタン-酢酸エチルから再結晶)。MS: m/z 538 (MH^+)。

【0 6 1 6】

実施例 1 1 9 3-[4-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ)フェニル]プロパン酸メチル

【0 6 1 7】

【化 1 7 4】



【0 6 1 8】

3-(4-{{4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]ベンジル}オキシ}フェニル)プロパン酸メチル (0.6 g, 1.88 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン (0.29 g, 2.82 mmol)、炭酸カリウム (0.39 g, 2.82 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物を 60℃ にて 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、ベージュ色粉末の表題化合物 (0.72 g、収率99%) を得た。MS (ESI⁺): 384 (M+H)。

【0 6 1 9】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 mg
2) 微粉末セルロース	1 0 mg
3) 乳糖	1 9 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	6 0 mg

上記 1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g

上記 1)、2) および 3) の全量と 3 0 g の 4) とを水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 m g を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

【0620】

実験例 1 ヒト由来 G P R 4 0 に対する実施例化合物の E C ₅₀ 値の決定

E C ₅₀ 値の決定にはヒト由来 G P R 4 0 を安定発現した C H O 細胞株を用いた。特に記載が無い限りこれらの C H O 細胞株は 1 0 % 牛胎児血清 (I n v i t r o g e n) を含む α -M E M 培地 (I n v i t r o g e n) を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、P B S (I n v i t r o g e n) を用いてリンスした後、0. 0 5 % T r y p s i n · E D T A 溶液 (I n v i t r o g e n) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地 1 m L あたり 3×10^5 個の細胞が含まれるように希釈し、B l a c k w e l l e d 9 6 - w e l l p l a t e (c o s t e r) に 1 穴あたり 1 0 0 μ L ずつ分注後、C O ₂ 培養器にて一晚培養した。このように調製した C H O 細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動を F L I P R (M o l e c u l a r D e v i c e) を用いて測定した。F L I P R にて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。

まず、細胞に蛍光色素 F l u o 3 - A M (D O J I N) を添加するため、あるいは F L I P R アッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作製した。H B S S (I n v i t r o g e n 、 1 0 0 0 m L) に 1 M H E P E S (p H 7. 4 、 (D O J I N 、 2 0 m L) を加えた溶液 (以下、H B S S / H E P E S 溶液) に、プロベネシド (S i g m a 、 7 1 0 m g i を 1 N N a O H (5 m L) に溶解後、さらに H B S S / H E P E S 溶液 (5 m L) を加えて混合した溶液 (1 0 m L) を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次に F l u o 3 - A M (5 0 μ g) を D M S O (W a k o 、 2 1 μ L) に溶解し、さらに等量の 2 0 % プルロン酸 (M o l e c u l a r P r o b e s) を加え混合後、牛胎児血清 (1 0 5 μ L) を添加したアッセイバッファー (1 0. 6 m L) に加え、蛍光色素溶液を調製した。アッセイ前日に B l a c k w e l l e d 9 6 - w e l l p l a t e にまきなおした C H O 細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を 1 穴あたり 1 0 0 μ L ずつ分注後、C O ₂ 培養器にて 1 時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、F L I P R にセットした。試験サンプルは、事前に D M S O を用いて希釈し、ポリプロピレン製 9 6 - w e l l p l a t e (サンプルプレート) に 2 μ l ずつ分注、- 2 0 ° C で凍結保存した。解凍したサンプルプレートに 0. 0 1 5 % C H A P S (D O J I N) 入りアッセイバッファーを 1 9 8 μ l ずつ添加し、細胞プレートと同時に F L I P R にセットした。以上の前処置を施した後、F L I P R にて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。そしてそれらの結果より、各実施例化合物での容量反応曲線を作成し、E C ₅₀ 値を算出した。その結果を表 1 に示した。

【0621】

【表 1】

GPR40 に対する受容体機能調節作用	
化合物番号	EC ₅₀ (nM)
実施例 4	<10
実施例 10	<1000
実施例 20	<100
実施例 24	<10
実施例 29	<100
実施例 40	<10
実施例 45	<100
実施例 56	<1000
実施例 60	<100
実施例 65	<1000
実施例 111	<1000
実施例 112	<100
実施例 118	<100

【産業上の利用可能性】

【0622】

化合物（I）およびその塩並びにそのプロドラッグは、優れた G P R 4 0 受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

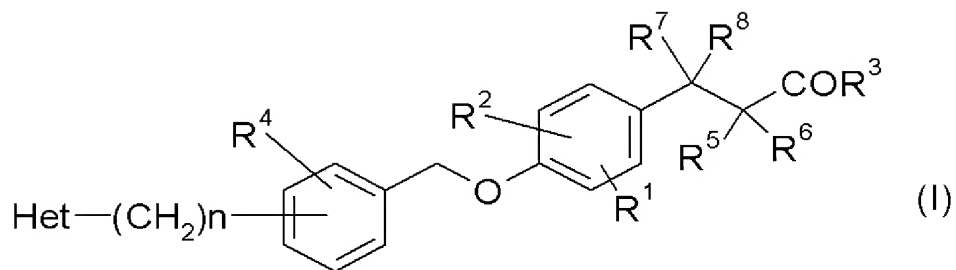
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な G P R 4 0 受容体機能調節作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】 式

【化 1】



（式中、各記号は明細書と同義である）で表わされる化合物およびその塩並びにそのプロドラッグは、予想外にも優れた G P R 4 0 受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物の G P R 4 0 受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となる。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 2 9 3 4

19920122

住所変更

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号
武田薬品工業株式会社